



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ - ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθ. Τζώρτζης Βασίλειος

Διδακτορική διατριβή

**«Διερεύνηση του ρόλου των *Cranberries (Vaccinium Macrocarpon)* στη μικροβιακή
χλωρίδα της γυναίκας»**

ΥΠΟ

Ελευθερίου Φ. Τσιακούλια, MD, MSc
Χειρουργού-Ουρολόγου

«Η υλοποίηση της διδακτορικής διατριβής συγχρηματοδοτήθηκε από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση», 2014-2020, στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας Υποδράση 2: Πρόγραμμα χορήγησης υποτροφιών ΙΚΥ σε υποψηφίους διδάκτορες των ΑΕΙ της Ελλάδας».



Επιχειρησιακό Πρόγραμμα
Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού,
Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση
Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του διδακτορικού διπλώματος

Λάρισα, 2023

© 2023 Τσιακούλιας Ελευθέριος

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Δεν επιτρέπεται η μερική ή ολική ανατύπωση ή χρησιμοποίηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής χωρίς την έγγραφη και ενυπόγραφη συγκατάθεση του συγγραφέα.

Στους γονείς μου
Φίλιππο και Άννα,

Στην Αγγελική και
τη Μαριάννα.

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής
Επιτροπής
(3^η / 18-10-2023 ΓΣΕΣ)**

1^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπων): Δρ. Τζώρτζης Βασίλειος

**Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας**

2^{ος} Εξεταστής: Δρ. Γκράβας Σταύρος

**Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Κύπρου**

3^{ος} Εξεταστής: Δρ. Χατζηχριστοδούλου Χριστάκης

**Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**

4^{ος} Εξεταστής: Δρ. Καρατζάς Αναστάσιος

**Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**

5^{ος} Εξεταστής: Δρ. Ζάχος Ιωάννης

**Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**

6^{ος} Εξεταστής: Δρ. Βαρνυτιμίδης Σωκράτης

**Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας**

7^{ος} Εξεταστής: Δρ. Στεφανίδης Ιωάννης

**Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**

«Η υλοποίηση της διδακτορικής διατριβής συγχρηματοδοτήθηκε από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση», 2014-2020, στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας Υποδράση 2: Πρόγραμμα χορήγησης υποτροφιών ΙΚΥ σε υποψηφίους διδάκτορες των ΑΕΙ της Ελλάδας».



**Επιχειρησιακό Πρόγραμμα
Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού,
Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση**
Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε κατά τα έτη 2017-2023 στην Ουρολογική Κλινική και στο Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Στα πλαίσια της παρουσίας της διδακτορικής μου διατριβής με τίτλο «Διερεύνηση του ρόλου των *Cranberries* (*Vaccinium Macrocarpon*) στη μικροβιακή χλωρίδα της γυναίκας», θα ήθελα να εκφράσω από καρδιάς τις θερμές ευχαριστίες μου σε ανθρώπους, χωρίς τη συμβολή των οποίων η εκπόνηση της διατριβής θα ήταν αδύνατη.

Αρχικά, ευχαριστώ θερμά και ευγνωμονώ τον Καθηγητή Βασίλειο Τζώρτζη για την εμπιστοσύνη του με την ανάθεση της παρούσας διδακτορικής διατριβής, αλλά και την επιστημονική του εποπτεία, την καθοδήγηση, τη γόνιμη κριτική, και την καθοριστική συμβολή του για την υλοποίηση της διατριβής.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, τον Καθηγητή Σταύρο Γκράβα και τον Καθηγητή Χριστάκη Χατζηχριστοδούλου, για την αποδοχή της συνεπίβλεψης της διδακτορικής διατριβής και για την πρόθυμη καθοδήγησή τους κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διατριβής, καθώς και τα υπόλοιπα μέλη της Επταμελούς Επιτροπής Αξιολόγησης της διατριβής μου, κ. Καρατζά Αναστάσιο, Ζάχο Ιωάννη, Βαρυτιμίδη Σωκράτη και Στεφανίδη Ιωάννη, οι οποίοι αποδέχτηκαν την πρόσκλησή μου και αφιέρωσαν το χρόνο τους για την αξιολόγηση της εργασίας μου.

Ακόμη, ευχαριστώ θερμά τον Παθολόγο-Ογκολόγο κ. Παναγιώτη Βλαχοστέργιο για την πολύτιμη βοήθειά του και έμπρακτη συμβολή του, αλλά και όλες τις συμμετέχουσες ασθενείς και όλο το προσωπικό της Ουρολογικής Κλινικής και του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για τη συμβολή τους στη συλλογή, την ανάλυση και την αποθήκευση των απαραίτητων δειγμάτων για τη διδακτορική διατριβή.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους φίλους μου για τη διαρκή τους υποστήριξη στην ακαδημαϊκή μου πορεία, την υπομονή, την συμπαράσταση, την αγάπη και την ψυχολογική τους υποστήριξη.

Ελευθέριος Φ. Τσιακούλιας, MD, MSc
Χειρουργός Ουρολόγος

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Ο κ. Τσιακούλιας Ελευθέριος γεννήθηκε στην Αθήνα το 1987. Σπούδασε Ιατρική στο Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, από όπου αποφοίτησε με «Άριστα» το 2011. Εν συνεχεία, εκπλήρωσε τις στρατιωτικές του υποχρεώσεις ως οπλίτης ιατρός στο ΣΤΕΠ Καβύλης Έβρου, την υποχρεωτική υπηρεσία υπαίθρου στο Κέντρο Υγείας Σαντορίνης και στο Περιφερειακό Ιατρείο Ανάφης και εργάστηκε ως ειδικευόμενος ιατρός Γενικής Χειρουργικής στο Σισμανόγλειο Γενικό Νοσοκομείο Αττικής. Το 2014 ξεκίνησε το ειδικό κομμάτι της ειδικότητας της Ουρολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, την οποία και ολοκλήρωσε στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας το 2018. Κατά τη διάρκεια της ειδικότητας και ως σήμερα, συμμετέχει σε κλινικές μελέτες κι ερευνητικά πρωτόκολλα της Ουρολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Από το 2019, εργάζεται ως ιδιώτης σε καθεστώς αυτοαπασχολούμενου- ελεύθερου επαγγελματία. Από το 2021, είναι κάτοχος μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών «Master of Science (MSc) στη Δημόσια Διοίκηση με κατεύθυνση στη Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας» του Πανεπιστημίου «Νεάπολις» Πάφου Κύπρου, αναγνωρισμένου από τον ΔΟΑΤΑΠ. Από τα μέσα του 2021 έως τις αρχές του 2022 διετέλεσε Ακαδημαϊκός Υπότροφος της Ουρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Έχει ενεργό παρουσία σε εγχώρια και διεθνή συνέδρια.

**«Διερεύνηση του ρόλου των *Cranberries (Vaccinium Macrocarpon)*
στη μικροβιακή χλωρίδα της γυναίκας»**

Ελευθέριος Φ. Τσιακούλιας, MD, MSc
Χειρουργός-Ουρολόγος

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Τμήμα Ιατρικής
Λάρισα, 2023

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ
ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

- 1. Δρ. Τζώρτζης Βασίλειος**
Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 2. Δρ. Γκράβας Σταύρος**
Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Κύπρου
- 3. Δρ. Χατζηχριστοδούλου Χριστάκης**
Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας



ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΗΓΓΡΟ
Ν ΚΑΙ ΔΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ Υ
ΓΙΕΙΔΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ
ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ
ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ
ΕΠΙΤΕΛΕΑΠΟΗΣΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥ
ΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ
ΤΗΝΔΕ ΗΤΗΣΑΣΘΑΙΜΕΝ ΤΟΝΔΙΔΑΣΗΝΤΑ ΜΕΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΟΣΑΣΘΑΙ
ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΗΣΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΤΕ
ΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΟΥΤΕΩΝ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΙΝ ΑΡΡ
ΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΗΝ ΧΡΗΖΟΣΙ
ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ ΑΝΕΥ ΜΙΣΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕ
ΛΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑ
ΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΗΣΑΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ
ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑ
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΟ ΙΗΤΡΙΚΟ ΑΛΛΟ ΔΕ
ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠΙ ΟΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜ
ΝΟΝΤΟΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΕΠΙΔΗΛ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΞΕΙΝ ΟΥ ΔΟΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΥΠΗΓΗ
ΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΟΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙ
ΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΘΟΟΡΙΟΝ ΔΟΣΩ ΔΓΝΟΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΟΣ ΔΙΑ
ΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ ΟΥ
ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΟΙΟΝΤΑΣ ΕΚΧΟΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑ
ΤΗΣΙ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡΗΣΙΟΣ ΤΗΣ ΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣ ΔΣ
ΑΝ ΕΣΙΩ ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠΙ ΟΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΕΚ
ΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΘΟΟΡΙΗΣΤΗΣ
ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΘΡΟΔΙΣΙΟΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙ
ΟΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ
ΔΟΥΛΩΝ Δ Δ ΔΝ ΕΝ ΟΕΡΑΠΗΗ ΚΑΙ ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ
Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΟΕΡΑΠΗΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟΝ ΑΜΗ
ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΟ ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΤΕΝ
ΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΥ
ΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΚΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥ
ΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΣΑΖΟΜΕΝΟ ΠΑΡΑ
ΤΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΔΙΚΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑ
ΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΚ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ ΤΑΝΑΝΤΙΑ
ΤΟΥΤΕΩΝ

Περίληψη

Θεωρητικό υπόβαθρο: Η προσκόλληση των στελεχών *Escherichia coli* (*E. coli*) με ινίδια τύπου P στα ουροθηλιακά κύτταρα που οδηγεί σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού, δύναται να προληφθεί από τις προανθοκυανιδίνες (PACs) οι οποίες αποτελούν τη βασική δραστική ουσία του *American cranberry* (*Vaccinium Macrocarpon*).

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής αποτελεί η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της καθημερινής προληπτικής χρήσης σκευάσματος υψηλής δόσης PACs (Cysticlean™ 240mg) σε γυναίκες με ιστορικό υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού.

Υλικά και μέθοδοι: Για το σκοπό αυτό, 172 ενήλικες γυναίκες με ιστορικό υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού (οριζόμενων ως τουλάχιστον 2 επεισόδια οξείας, μη επιπλεγμένης κυστίτιδας στο διάστημα των τελευταίων 6 μηνών είτε τουλάχιστον 3 αντίστοιχα επεισόδια στο διάστημα των τελευταίων 12 μηνών) ελέγχθηκαν και τυχαιοποιήθηκαν σε δυο ομάδες ώστε να λάβουν είτε Cysticlean™ 240mg ανά 12 ώρες για τις πρώτες 15 μέρες και ανά 24 ώρες μετέπειτα στην ομάδα παρέμβασης, είτε αντίστοιχα εικονικό φάρμακο στην ομάδα ελέγχου, για συνολικό διάστημα παρακολούθησης 12 μηνών. Στην αρχική και σε κάθε τριμηνιαία τακτική επίσκεψη (3^{ος}, 6^{ος}, 9^{ος}, 12^{ος} μήνας), συλλέχθηκαν δείγματα ούρων (μεσότητας ούρησης), κολπικά και ορθικά επιχρίσματα προς καλλιέργεια με σκοπό την ανίχνευση στελεχών *E. coli*. Ο αριθμός των κλινικών υποτροπών λοιμώξεων ουροποιητικού (UTIs) και οι αλλαγές στην ποιότητα υγείας -Quality of Life (QoL)-, βάσει αποτελεσμάτων του ερωτηματολογίου 36-Item Short Form Survey (SF-36) αποτέλεσαν τους κύριους ερευνητικούς στόχους της διδακτορικής διατριβής. Ακολούθως, ο αριθμός των γυναικών που κατά τη διάρκεια της μελέτης εμφάνισαν τουλάχιστον τρεις λοιμώξεις ουροποιητικού με κλινική συμπτωματολογία στο διάστημα 12 μηνών, το μέσο χρονικό διάστημα ελεύθερο συμπτωμάτων (UTI-free survival period), ο αριθμός των αποικιών *E. coli* στα κολπικά και στα ορθικά επιχρίσματα, τα επεισόδια ασυμπτωματικής μικροβιουρίας και τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες του Cysticlean™ 240mg είτε του εικονικού φαρμάκου, αποτέλεσαν τους δευτερεύοντες ερευνητικούς στόχους, στα πλαίσια διερεύνησης της αποτελεσματικότητας του Cysticlean™ 240mg στην πρόληψη των κλινικών

υποτροπών οξείας, μη επιλεγμένης κυστίτιδας σε γυναίκες με ιστορικό υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού.

Αποτελέσματα: 172 ενήλικες γυναίκες ηλικίας 19-82 ετών (μέση ηλικία 40 ετών) εντάχθηκαν σε αυτή την διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη. Μετά τον αποκλεισμό 12 ασθενών λόγω κακής συμμόρφωσης με τη χορήγηση της αγωγής είτε με τις τακτικές επισκέψεις, στην τελική ανάλυση συμπεριελήφθησαν δείγματα από 160 γυναίκες. Ένας από τους κύριους ερευνητικούς στόχους της κλινικής μελέτης επετεύχθη καθώς ο αριθμός των καταγεγραμμένων κλινικών υποτροπών στην ομάδα παρέμβασης ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερος από τον αντίστοιχο στην ομάδα ελέγχου (Incidence rate ratio IRR 0.49, $p < 0.001$). Επιπρόσθετα, η ποιότητα ζωής (βάσει των αποτελεσμάτων του ερωτηματολογίου SF-36) παρατηρήθηκε ήπια βελτιωμένη στις ασθενείς που έλαβαν αγωγή με PACs. Το μέσο χρονικό διάστημα ελεύθερο συμπτωμάτων ήταν 7 μήνες στην ομάδα παρέμβασης, στατιστικά μεγαλύτερο από μόνο 4 μήνες στην ομάδα ελέγχου (p -value < 0.001). Ο αριθμός των ανιχνεύσιμων στελεχών *E. coli* στα κοιλικά (IRR 0.71, p -value < 0.001) και στα ορθικά επιχρίσματα (IRR 0.87, p -value < 0.001) αντίστοιχα, εμφανίστηκε σημαντικά μειωμένος στην ομάδα παρέμβασης. Τέλος, η χρήση του Cysticlean™ φάνηκε να ασκεί προστατευτική δράση έναντι της συχνότητας εμφάνισης ασυμπτωματικής μικροβιουρίας (IRR 0.54, 95% CI 0.40-0.73, p -value < 0.001), ενώ δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες είτε του Cysticlean™ 240mg είτε του εικονικού φαρμάκου, κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Συμπεράσματα: Η καθημερινή χρήση του Cysticlean™ 240mg συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του αριθμού κλινικών υποτροπών λοίμωξης ουροποιητικού και με βελτίωση της ποιότητας ζωής συγκριτικά με τη χρήση εικονικού φαρμάκου, κατά τη διάρκεια 12 μηνών μελέτης, σε γυναίκες με πρόσφατο ιστορικό υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού, υποστηρίζοντας την αποτελεσματικότητά του ως προληπτικό μέτρο σε αυτό τον πληθυσμό.

Trial registration: Clinicaltrials.gov, identifier NCT03032003

Λέξεις κλειδιά: Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού, *Cranberry*, προανθοκυανιδίνες, PACs

Abstract

Background: The adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* (*E. coli*) to urothelial cells leading to recurrent urinary tract infections (rUTIs) may be prevented by proanthocyanidins (PACs) contained in American cranberries.

Purpose: The purpose of this clinical trial was to assess the clinical utility of prophylactic use of high-dose PACs daily in women with a history of rUTIs.

Materials and methods: Adult women aged with a history of rUTIs, defined as ≥ 2 within a 6-month period or ≥ 3 within a 12-month period were enrolled and randomized in two groups to receive either Cysticlean™ containing 240mg twice daily for 15 days followed by a maintenance dose of 240mg daily afterwards in the treatment arm, or placebo in the control arm for a 12-months period. At initial and quarterly study visits, urine samples, vaginal and rectal swabs were collected for detection of *E. coli* strains. The primary study endpoints were the number of urinary tract infections (UTIs) and changes in Quality of Life (QoL), assessed by the 36-Item Short Form Survey (SF-36) questionnaire. Secondary outcome measures were the number of women experiencing at least three UTIs, the UTI-free survival period, the number of positive *E. coli* colony-forming unit (cfu) in vaginal and rectal swabs, the asymptomatic bacteriuria events, and any adverse events.

Results: 172 adult women of median age 40 years old (range 19-82) were enrolled in this randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical trial. 160 subjects were analyzed, after excluding 12 patients due to poor compliance with treatment or/and follow-up visits. The primary objective of the study was reached as the number of UTIs was significantly lower in the intervention arm compared to placebo (Incidence rate ratio IRR 0.49, $p < 0.001$). In addition, QoL assessed with SF-36 health change score was found slightly improved in patients treated with PACs. The numbers of *E. coli* isolates detected in vaginal (IRR 0.71, $p\text{-value} < 0.001$) and in rectal swabs (IRR 0.87, $p\text{-value} < 0.001$), respectively were also significantly decreased. No adverse events were reported.

Conclusion: The use of 240mg PACs (Cysticlean™) daily was associated with a reduction of UTIs and an improvement in QoL compared to placebo treatment during a 12-month period in women with a history of rUTIs, supporting its use as prophylaxis in this patient population.

Trial registration: Clinicaltrials.gov, identifier NCT03032003

Key words: Recurrent urinary tract infections, Cranberry, Proanthocyanidins, PACs

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	8
Abstract	10
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	16
A. Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (Urinary tract infections- UTIs).....	17
1. Εισαγωγή.....	17
1.1 Ορισμοί	18
1.2 Ταξινόμηση ουρολοιμώξεων-ορισμοί.....	19
1.2.1 Με κριτήριο το όργανο-στόχο	19
1.2.2 Με κριτήριο τον τρόπο εμφάνισης συμπτωματολογίας	19
1.2.3 Με κριτήριο την παρουσία παραγόντων κινδύνου- επιπλοκών	20
1.2.4 Με κριτήριο την παρουσία υποκείμενων παθήσεων.....	20
1.2.5 Με κριτήριο τη συσχέτιση με άλλες ουρολοιμώξεις.....	21
1.2.6 Άλλοι ορισμοί.....	22
2. Επίπτωση κι επιδημιολογία.....	23
3. Παθογένεση των ουρολοιμώξεων - οδοί μόλυνσης.....	26
3.1 Ανιούσα οδός.....	26
3.2 Αιματογενής οδός.....	27
3.3 Λεμφογενής οδός.....	27
3.4 Κατά συνέχεια ιστού.....	27
4. Φυσικοί μηχανισμοί άμυνας του ουροποιητικού συστήματος.....	28
4.1 Ουρήθρα και περιουρηθρική περιοχή.....	28
4.2 Ούρα.....	28
4.3 Ουροδόχος κύστη	29
4.4 Ανοσολογική απόκριση	29
4.4.1 Αναγνώριση του παθογόνου μικροοργανισμού.....	29
4.4.2 Αλληλουχία σημάτων ανάλογων των Toll υποδοχέων (TRL)	30
4.4.3 Επαγόμενη αποφολίδωση.....	31
5. Αιτιολογία.....	32
5.1 Παθογόνοι μικροοργανισμοί του ουροποιητικού συστήματος	32
5.2 Ειδικοί μικροοργανισμοί.....	34
5.2 Αναερόβιοι μικροοργανισμοί στο ουροποιητικό σύστημα	34
6. Παράγοντες λοιμογονικότητας των μικροοργανισμών.....	35
6.1 Αρχικά στάδια παθογένειας UPEC.....	35
6.2 Μικροβιακή προσκόλληση.....	36
6.3 Προσκολλητίνες	36
6.4 Ινίδια τύπου 1 (ευαίσθητα στη μαννόζη)	36
6.5 Ινίδια τύπου P (μη ειδικά για τη μαννόζη)	37
6.6 Άλλες προσκολλητίνες	38
6.7 Δεσμοί σύλληψης	39

6.8 Εναλλαγή φάσεων έκφρασης ινιδίων <i>in vivo</i>	39
6.9 Υποδοχείς επιθηλιακών κυττάρων	40
6.9.1 Κύτταρα κολπικού επιθηλίου	40
6.9.2 Διακύμανση αριθμού υποδοχέων	41
6.9.3 Κύτταρα της ουροδόχου κύστης.....	43
6.10 Επιμονή ουροπαθογόνων <i>E. coli</i> στην ουροδόχο κύστη	45
7. Αλλαγές στους αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή.....	48
7.1 Απόφραξη.....	48
7.2 Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (ΚΟΠ)	48
7.3 Συννοσηρότητα	48
7.4 Σακχαρώδης διαβήτης	49
7.5 Νέκρωση των νεφρικών θηλών	50
7.6 Ιός επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV)	50
7.7 Μεταμόσχευση νεφρού	50
7.8 Κακώσεις νωτιαίου μυελού με αυξημένη ενδοκυστική πίεση	51
8. Διάγνωση-αξιολόγηση	52
8.1 Σημεία και συμπτώματα	52
8.2 Εργαστηριακά ευρήματα -Διάγνωση με εκτίμηση των ούρων.....	54
8.2.1 Συλλογή ούρων.....	54
8.2.2 Εξέταση των δειγμάτων ούρων	57
8.2.3 Στικ ούρων.....	57
8.2.4 Μικροσκοπική ανάλυση των ούρων.....	58
8.2.5 Καλλιέργεια ούρων.....	60
B. Αρχές θεραπευτικής αντιμετώπισης (αντιβιοτικά και μη αντιβιοτικά μέτρα)....	63
1. Γενικά στοιχεία	63
2. Οικολογικές επιπτώσεις και παράπλευρες συνέπειες.....	65
3. Κατηγορίες αντιβιοτικών.....	69
3.1 Νιτροφουραντοΐνη	69
3.2 Τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη	70
3.3 Φωσφομυκίνη.....	70
3.4 Φθοριοκινολόνες	71
3.5 Κεφαλοσπορίνες.....	73
3.6 Αμινοπενικιλίνες.....	73
3.7 Αμινογλυκοσίδες	74
4. Επιλογή αντιβιοτικών.....	75
5. Διάρκεια θεραπείας	76
Γ. Λοιμώξεις της ουροδόχου κύστης.....	77
1. Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα.....	77
1.1 Κλινική εικόνα	77
1.2 Αντιμετώπιση οξείας κυστίτιδας	79

1.2.1 Επιλογή αντιβιοτικής αγωγής.....	79
1.3 Διάρκεια θεραπευτικής αγωγής.....	80
1.4 Οικονομικό κόστος.....	81
1.5 Τακτικοί έλεγχοι.....	81
2. Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού.....	82
2.1 Κλινική αξιολόγηση.....	82
2.2 Βακτηριακή εμμονή.....	85
2.3 Αντιμετώπιση	86
2.3.1 Αλλαγή συνηθειών	88
2.3.2 Έναρξη αγωγής με αυτοδιάγνωση.....	89
2.3.3 Χημειοπροφύλαξη	90
2.4 Αντιμετώπιση με μη αντιβιοτικά μέτρα.....	93
2.4.1 Χρήση <i>cranberries</i>	93
2.4.2 Οιστρογόνα.....	100
2.4.3 Προβιοτικά	102
2.4.4 Μεθенаμίνη	103
2.4.5 D-μαννόζη	104
2.4.6 Ανοσοδραστική προφύλαξη.....	105
Δ. Μικροβίωμα	107
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	109
1. ΜΕΘΟΔΟΙ, ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	110
1.1 Σκοπός της διδακτορικής διατριβής.....	110
1.2 Υλικά και μέθοδοι.....	111
1.3 Φάρμακο μελέτης	111
1.4 Κριτήρια ένταξης και κριτήρια αποκλεισμού.....	112
1.4.1 Κριτήρια ένταξης.....	112
1.4.2 Κριτήρια αποκλεισμού	112
1.5 Πληθυσμός μελέτης	112
1.6 Διαδικασίες της μελέτης	113
1.6.1 Λήψη ιστορικού	113
1.6.2 Ουροροομετρία ροής (Uroflow).....	114
1.6.3 Υπερηχογραφικός έλεγχος.....	114
1.6.4 Ερωτηματολόγιο SF-36	115
1.6.5 Ένταξη ασθενών	115
1.6.6 Τυχαιοποίηση	115
1.7 Τακτικές επισκέψεις (follow up).....	116
1.8 Μέγεθος δείγματος.....	116
2. Εργαστηριακή ανάλυση	118
2.1 Απομόνωση αποικιών	118
2.2 Προετοιμασία δείγματος για ανάλυση MALDI-TOF MS	118
2.3 Μετρήσεις MALDI-TOF MS.....	118
3. Στατιστική ανάλυση	120
4. Αποτελέσματα	121

<i>5. Συζήτηση.....</i>	<i>135</i>
<i>6. Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές.....</i>	<i>139</i>
<i>Βιβλιογραφικές αναφορές</i>	<i>147</i>

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (Urinary tract infections- UTIs)

1. Εισαγωγή

Οι ουρολοιμώξεις- λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (UTIs-urinary tract infections) αποτελούν τη δεύτερη σε συχνότητα κατηγορία λοιμώξεων, μετά τις λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος οδηγώντας σε περισσότερες από 7.000.000 επισκέψεις σε ιατρικό προσωπικό και 100.000 νοσηλείες ετησίως στις ΗΠΑ (Merseburger et al., 2014). Αφορούν άντρες και γυναίκες όλων των ηλικιών, εμφανίζοντας ευρύ φάσμα συμπτωματολογίας και επακόλουθων συνεπειών και αντιπροσωπεύουν μια από τις συχνότερες αιτίες συνταγογράφησης αντιβιοτικών. Ενώ ο όρος ουρολοιμώξεις αναφέρεται κυριολεκτικά στις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, έχει επικρατήσει να συμπεριλαμβάνονται σε αυτές και οι λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος (όρχεως, επιδιδυμίδας, προστάτη). Η συντριπτική πλειοψηφία των ουρολοιμώξεων συμβάλλει σε ποικίλα επίπεδα νοσηρότητας, ενώ σπάνια οδηγεί σε επιδείνωση με αποτέλεσμα επείγουσες καταστάσεις, απειλητικές για τη ζωή. Ωστόσο, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος μπορεί να οδηγήσουν συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών σε σημαντικό ποσοστό θνησιμότητας, αν υποεκτιμηθούν κατά τη διάγνωση και δεν αντιμετωπιστούν εγκαίρως με το σωστό τρόπο. Σε περιπτώσεις έκθεσης σε υψηλό μικροβιακό φορτίο ή εξασθένησης των αμυντικών μηχανισμών του ξενιστή, ευνοούνται η επώαση των μικροβίων, ο αποικισμός και η εμφάνιση φλεγμονής-λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η προσεκτική διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση οδηγούν στην άρση της λοίμωξης. Μέσω της καλύτερης κατανόησης των παθογενετικών μηχανισμών των λοιμώξεων ουροποιητικού και των ρόλων του ξενιστή και των μικροβιακών παραγόντων, η ικανότητα διάκρισης των ασθενών υψηλού κινδύνου και η πρόληψη ή ελαχιστοποίηση των επακόλουθων συνεπειών των ουρολοιμώξεων έχουν βελτιωθεί.

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν πως το ουροποιητικό σύστημα δεν είναι στείρο μικροβίων όπως πιστευόταν παλαιότερα, αλλά η μικροβιουρία δρα προστατευτικά ενάντια στην ανάπτυξη ουρολοιμώξεων, σε κάποιες περιπτώσεις ασθενών. Με την εμφάνιση πολυανθεκτικών μικροοργανισμών, θεωρείται υψίστης σημασίας να μην γίνεται υπερεκτίμηση των ουρολοιμώξεων και έκθεση των ασθενών σε αντιβιοτική αγωγή που δεν χρειάζονται. Η σωστή αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων πρέπει να

περιλαμβάνει συντονισμένη εποπτεία χορήγησης αντιβιοτικών, με αδιαμφισβήτητα θετικές επιπτώσεις στην παγκόσμια υγεία. Η κλινική εικόνα, σε συνδυασμό με την εργαστηριακή ανάλυση δείγματος ούρων υπό κατάλληλες προϋποθέσεις συλλογής, πρέπει να ληφθούν υπόψιν πριν την απόφαση για χορήγηση αντιβιοτικών σε περιπτώσεις μικροβιουρίας και λοιμώξεων ουροποιητικού. Οι κατευθυντήριες οδηγίες θα πρέπει να ενσωματωθούν στην κλινική πράξη, ώστε η χρήση των αντιβιοτικών να γίνει με τον σωστό τρόπο δοσολογίας και διάρκειας θεραπείας. Η εκπαίδευση ασθενών και ιατρικού προσωπικού σχετικά με τις ενδεικνυόμενες επιλογές αντιμετώπισης μικροβιουρίας και λοιμώξεων ουροποιητικού θεωρείται πολύ σημαντική.

1.1 Ορισμοί

Ως λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος ορίζεται η φλεγμονώδης απόκριση του ουροθηλίου στην είσοδο μικροοργανισμών, που συχνά εκδηλώνεται με μικροβιουρία και πυουρία. Ως μικροβιουρία ορίζεται η παρουσία μικροοργανισμών στα ούρα και έχει θεωρηθεί ως αξιόπιστος δείκτης είτε αποικισμού είτε λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος. Παρά το γεγονός πως η συσχέτιση μικροβιουρίας με εκδήλωση μιας ουρολοίμωξης είναι συχνά αληθής, μελέτες σε ζώα (Hultgren et al., 1985; Mulvey et al., 1998) και σε ανθρώπους (Elliott et al., 1985) αποδεικνύουν πως οι μικροοργανισμοί μπορεί να βρίσκονται φυσιολογικά στο ουροθήλιο με ταυτόχρονη απουσία μικροβιουρίας και αντίστοιχα, η παρουσία μικροβιουρίας μπορεί να αντιπροσωπεύει πρόσμιξη μικροβίων σε ένα στείρο μικροβίων δείγμα ούρων που συλλέχθηκε με τις σωστές οδηγίες.

Ως πυουρία ορίζεται η παρουσία λευκοκυττάρων (WBC) στα ούρα και είναι γενικότερα αποδεκτή ως ένδειξη μόλυνσης ή/και φλεγμονώδους απόκρισης του ουροθηλίου στην παρουσία μικροοργανισμών, λίθων, ξένων σωμάτων ή άλλων καταστάσεων που μπορεί να συμβάλλουν στην εκδήλωση αυτής.

Η εμφάνιση μικροβιουρίας χωρίς ταυτόχρονη πυουρία είναι γενικά ενδεικτική μικροβιακού αποικισμού χωρίς εμφανή λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Η παρουσία πυουρίας χωρίς ταυτόχρονη μικροβιουρία, γνωστή ως «άσηπτη πυουρία» απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση (π.χ. μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης).

1.2 Ταξινόμηση ουρολοιμώξεων-ορισμοί

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού μπορούν να ταξινομηθούν με βάση πολλά κριτήρια όπως τον τόπο εντόπισης, τη διάρκεια (οξείες-χρόνιες), τη συσχέτιση με άλλες ουρολοιμώξεις, τον υπεύθυνο μικροοργανισμό (ειδικές και μη ειδικές), την παρουσία ή όχι παραγόντων κινδύνου (επιπλεγμένες-μη επιπλεγμένες).

1.2.1 Με κριτήριο το όργανο-στόχο

Για παράδειγμα, με βάση τον τόπο εντόπισης (όργανο-στόχο) με τον όρο κυστίτιδα περιγράφεται η φλεγμονή της ουροδόχου κύστης με κλινική εικόνα εμφάνισης δυσουρίας, συχνουρίας, επιτακτικότητας ούρησης και ανά περίπτωση υπερηβικού άλγους. Η συμπτωματολογία αυτή ενώ είναι συχνά χαρακτηριστική συμπτωματολογία μικροβιακής κυστίτιδας, μπορεί να εμφανιστεί σε λοίμωξη της ουρήθρας ή του κόλπου αλλά και σε μη φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως η διάμεση κυστίτιδα/σύνδρομο φλεγμονώδους πυελικού άλγους, η λιθίαση ή ο καρκίνος ουροδόχου κύστης.

1.2.2 Με κριτήριο τον τρόπο εμφάνισης συμπτωματολογίας

Η οξεία πυελονεφρίτιδα αποτελεί κλινικό σύνδρομο με εμφάνιση εμπύρετης συνδρομής με ή χωρίς ρίγος και συνεχούς άλγους νεφρικής χώρας ετερόπλευρα που συνοδεύεται από μικροβιουρία και πυουρία. Ο συνδυασμός αυτών θεωρείται δικαιολογημένα ειδικός για την εμφάνιση οξείας μικροβιακής φλεγμονής του νεφρού. Σε πολλές περιπτώσεις, δεν συνυπάρχουν συμπτώματα κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, ενώ συχνά μπορεί να μην ανιχνεύονται μορφολογικά ή λειτουργικά χαρακτηριστικά από τη συνήθη κλινική εξέταση. Σε απώλεια άλγους νεφρικής χώρας, ο όρος δεν πρέπει να χρησιμοποιείται. Ακόμη, η διάγνωση της πυελονεφρίτιδας μπορεί να είναι δύσκολη σε ηλικιωμένους ή ασθενείς με κακώσεις σπονδυλικής στήλης, όπου δεν μπορεί να εντοπιστεί η περιοχή άλγους ή ευαισθησίας.

Ο όρος «χρόνια πυελονεφρίτιδα» χρησιμοποιείται στην περίπτωση παρουσίας ενός συρρικνωμένου, ινώδους νεφρού με απεικονιστική, ακτινολογική ή λειτουργική ένδειξη νεφρικής νόσου, πιθανά μεταλοιμώδους που συχνά δεν σχετίζεται με ενεργό λοίμωξη. Η μικροβιακή φλεγμονή του νεφρού μπορεί να προκαλέσει μια εστιακή ή μεγαλύτερη ουλή στο νεφρικό φλοιό πάνω από κάποιον κάλυκα, συχνά με κάποιου βαθμού παραμόρφωση του κάλυκα, που επιβεβαιώνεται απεικονιστικά. Οι προκαλούμενες απεικονιστικές αλλαγές είναι πανομοιότυπες με αυτές που προκαλούνται σε περιπτώσεις κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης ή λιθίασης

καλύκων. Λιγότερο συχνά, οι μεταλοιμώδεις νεφρικές ουλές μπορεί να οδηγήσουν σε ατροφική πυελονεφρίτιδα ή γενικότερη λέπτυνση του νεφρικού φλοιού, με επακόλουθο έναν ρικνό νεφρό παρόμοιο απεικονιστικά με αντίστοιχο νεφρό σε περίπτωση ατροφίας λόγω μετανεφρικής απόφραξης. Η ξανθοκοκκιωματώδης πυελονεφρίτιδα αποτελεί σπάνια μορφή χρόνιας πυελονεφρίτιδας, συχνά σχετιζόμενη με συνυπάρχουσα λιθίαση, η οποία χαρακτηρίζεται από καταστροφή και αντικατάσταση του φυσιολογικού νεφρικού παρεγχύματος από κοκκιωματώδη φλεγμονή και συχνά ομόπλευρη απώλεια της νεφρικής λειτουργίας.

1.2.3 Με κριτήριο την παρουσία παραγόντων κινδύνου- επιπλοκών

Οι ουρολοιμώξεις μπορούν να ταξινομηθούν σε μη επιπλεγμένες και επιπλεγμένες με βάση την παρουσία ανατομικών και λειτουργικών ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος και την γενικότερη υγεία του ασθενούς.

Ως μη επιπλεγμένη λοίμωξη χαρακτηρίζεται η λοίμωξη σε έναν υγιή ασθενή με ανατομικά και λειτουργικά φυσιολογικό ουροποιητικό σύστημα (συχνά αναφέρεται ως απουσία απόφραξης σε οποιοδήποτε σημείο του ουροποιητικού συστήματος). Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών είναι γυναίκες με μεμονωμένη ή υποτροπή οξείας κυστίτιδας ή οξείας πυελονεφρίτιδας, στις οποίες ο υπεύθυνος μικροβιολογικός παράγοντας είναι συνήθως ευαίσθητος και εξαλείφεται με τη χορήγηση αντιβιοτικών από του στόματος, για μικρό χρονικό διάστημα.

Ως επιπλεγμένη λοίμωξη χαρακτηρίζεται η λοίμωξη κατά την οποία συνυπάρχουν παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα μικροβιακού αποικισμού (είτε λόγω πτώσης των αμυντικών μηχανισμών ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς είτε λόγω αυξημένης μικροβιακής αντοχής) και μειώνουν την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αγωγής. Στους παράγοντες αυτούς, περιλαμβάνονται ανατομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος, το ανδρικό φύλο, η κύηση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η ανοσοκαταστολή, η παρουσία ξένου σώματος, η απόφραξη του ουροποιητικού, ο πρόσφατος καθετηριασμός, οι ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις, οι γηριατρικοί ασθενείς, οι πολυανθεκτικοί μικροοργανισμοί, οι ESBL (+) μικροοργανισμοί (Schaeffer et al., 2002).

1.2.4 Με κριτήριο την παρουσία υποκείμενων παθήσεων

Νεφρικές παθήσεις που μειώνουν την συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών ή δυσλειτουργίες κένωσης των ούρων που επηρεάζουν τον υπολειπόμενο όγκο ούρων

συχνά συμπεριλαμβάνονται στις λειτουργικές ανωμαλίες. Παραδείγματα τέτοιων νεφρικών παθήσεων αποτελούν η αποφρακτική ουροπάθεια, η νεφροπάθεια λόγω δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, η νεφροπάθεια εκ λιθίου, η διάμεση σωληναριακή νεφροπάθεια και κληρονομικές παθήσεις όπως η πολυκυστική νόσος των νεφρών. Η παρουσία υποκυστικού κωλύματος, η νευρογενής κύστη και η υπολειτουργία εξωστήρα συμβάλλουν επίσης στην εμφάνιση λειτουργικών ανωμαλιών. Στις ανατομικές ανωμαλίες περιλαμβάνονται η διόγκωση του προστάτη και εκ γενετής ή επίκτητα εκκολπώματα νεφρικών καλύκων, ουρήθρας ή ουροδόχου κύστης. Σε επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις, οι πολυανθεκτικοί μικροοργανισμοί ανευρίσκονται αρκετά συχνά ως παθογόνα αίτια.

1.2.5 Με κριτήριο τη συσχέτιση με άλλες ουρολοιμώξεις

Οι ουρολοιμώξεις μπορούν να ταξινομηθούν με βάση τη συσχέτισή τους με άλλες ουρολοιμώξεις.

Ως «πρώτη ή μεμονωμένη» λοίμωξη χαρακτηρίζεται η κλινικά και εργαστηριακά τεκμηριωμένη πρώτη λοίμωξη σε ασθενή που δεν είχε ποτέ πριν ουρολοίμωξη (EAU Guidelines, 2021).

Ως «επίμονη βακτηριουρία» (μη θεραπευθείσα λοίμωξη) χαρακτηρίζεται η λοίμωξη κατά την οποία η αρχική θεραπευτική αντιμετώπιση δεν ήταν επαρκής, με ανεύρεση του ίδιου μικροβιακού παράγοντα με παρόμοιο προφίλ ευαισθησίας-αντοχής στα αντιβιοτικά.

Ως «υποτροπή» χαρακτηρίζεται η ουρολοίμωξη που προκύπτει μετά από επιτυχή αντιμετώπιση (ίαση-αρνητική καλλιέργεια ούρων) της προηγούμενης ουρολοίμωξης και περιλαμβάνει δυο υποκατηγορίες: α) την «επαναμόλυνση», δηλαδή νέα ουρολοίμωξη από διαφορετικό παθογόνο μικροοργανισμό (επανείσοδο άλλου μικροβίου στο ουροποιητικό σύστημα) και β) την «βακτηριακή εμμονή», δηλαδή νέα ουρολοίμωξη από τον ίδιο παθογόνο μικροοργανισμό που αναζωπυρώνεται από κάποια εστία του στο ουροποιητικό σύστημα (π.χ. φλεγμονώδης λίθος, προστάτης). Οι ορισμοί αυτοί χρησιμοποιούνται συχνά καταχρηστικά, επομένως απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση των κλινικών δεδομένων και του παθογόνου μικροοργανισμού καθώς επηρεάζουν την πορεία και τη διάρκεια της κλινικής αξιολόγησης και θεραπευτικής αντιμετώπισης του ασθενούς.

1.2.6 Άλλοι ορισμοί

Ως «υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις» ορίζεται η παρουσία επιπλεγμένων ή μη επιπλεγμένων ουρολοιμώξεων με συχνότητα τουλάχιστον τρεις στο χρονικό διάστημα του τελευταίου έτους, ή δυο κατά το τελευταίο εξάμηνο.

Ως «χημειοπροφύλαξη» χαρακτηρίζεται η προσπάθεια πρόληψης ανάπτυξης παθογόνων μικροοργανισμών, μέσω της χορήγησης χαμηλής δόσης αντιβιοτικής αγωγής για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

Ως «λοίμωξη της κοινότητας» χαρακτηρίζεται η εμφάνιση ουρολοίμωξης σε άτομα που δεν νοσηλεύονται σε μονάδα φροντίδας υγείας κατά την εμφάνιση συμπτωματολογίας.

Ως «ενδονοσοκομειακή λοίμωξη ουροποιητικού» χαρακτηρίζεται η ουρολοίμωξη που εμφανίζεται σε άτομα που νοσηλεύονται σε νοσοκομείο ή σε άλλη μονάδα φροντίδας υγείας.

Οι «σχετιζόμενες με καθετήρα» ουρολοιμώξεις είναι οι ουρολοιμώξεις σε ασθενείς με παρουσία μόνιμου καθετήρα ή τοποθέτηση αυτού (ή άλλου ξένου σώματος) εντός 48ώρου από την εμφάνιση συμπτωματολογίας (EAU Guidelines, 2021). Αποτελούν την πιο συχνή αιτία δευτεροπαθούς μικροβιαμίας και σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας (Flores-Mireles et al., 2015). Ενδεικτικοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης αυτών αποτελούν η προχωρημένη ηλικία, η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη, το γυναικείο φύλο και η παρατεταμένη χρήση καθετήρα ή ξένου σώματος (Chenoweth et al., 2014)

2. Επίπτωση κι επιδημιολογία

Η παρουσία συμπτωματολογίας που σχετίζεται με λοίμωξη ουροποιητικού οδηγεί στην πιο συχνή αρχική διάγνωση γυναικών που επισκέπτονται τα τμήματα επειγόντων περιστατικών στις ΗΠΑ (Foxman, 2014; Niska et al., 2010), ενώ το 2007 στις ΗΠΑ μόνο, εκτιμήθηκαν περίπου 10,5 εκ. επισκέψεις σε ιδιωτικά ιατρεία (αποτελώντας συνολικά το 0.9% των περιπατητικών ασθενών) και 2-3 εκ. επισκέψεις σε τμήματα επειγόντων περιστατικών (Schappert et al., 2011). Σχεδόν το 30% των γυναικών ηλικίας ως 24 ετών είχαν εμφανίσει συμπτωματολογία λοίμωξης ουροποιητικού και έλαβαν αντιβιοτική αγωγή και σχεδόν οι μισές γυναίκες όλων των ηλικιών εμφανίζουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο ουρολοίμωξης κατά τη διάρκεια της ζωής τους (Foxman, 2002). Επιπρόσθετα, σχεδόν το 11% των ενήλικων γυναικών εμφανίζουν ένα επεισόδιο ουρολοίμωξης ετησίως.

Οι οικονομικές επιπτώσεις των ουρολοιμώξεων είναι αναμενόμενα υψηλές, δεδομένης της συχνότητας εμφάνισης αυτών. Στις ΗΠΑ, το ετήσιο συνολικό (άμεσο κι έμμεσο) κόστος της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ουρολοιμώξεων εκτιμήθηκε σε 2.3 δις δολάρια το 2010 (Foxman, 2010). Για κάθε ένα από αυτά τα περιστατικά, το κόστος αντιμετώπισης ενός ανθεκτικού παθογόνου μικροοργανισμού είναι πολύ μεγαλύτερο από το αντίστοιχο αντιμετώπισης ενός ευαίσθητου στα διάφορα αντιβιοτικά (Neidell et al., 2012). Ακόμη, στην περίπτωση εξέλιξης της λοίμωξης σε οξεία πυελονεφρίτιδα, το αντίστοιχο κόστος (άμεσο κι έμμεσο) εκτιμήθηκε σε 2,14 δις δολάρια το 2000, και ακολούθως σε 2.9 δις δολάρια το 2013 (Brown et al., 2005).

Η επίπτωση της μικροβιουρίας αυξάνεται στις περιπτώσεις νοσηλείας σε νοσοκομεία ή κέντρα αποκατάστασης ή άλλες μονάδες παροχής φροντίδας υγείας και στην περίπτωση υποκείμενων παθήσεων-συννοσηρότητας (Sourander et al., 1966). Οι ουρολοιμώξεις σχετιζόμενες με την παρουσία καθετήρα αποτελούν την πιο συχνή ενδοноσοκομειακή λοίμωξη, αποτελώντας πάνω από 80% των ενδοноσοκομειακών ουρολοιμώξεων (Foxman, 2002; Sedor, 1999). Η συχνότητα ουρολοιμώξεων αυξάνεται ακόμα σε περιπτώσεις κύησης, κακώσεων νωτιαίου μυελού, σακχαρώδη διαβήτη, πολλαπλής σκλήρυνσης, ανοσοκαταστολής (π.χ. παρουσίας μεταμοσχευμένων οργάνων και HIV λοίμωξης).

Στην περίπτωση που ένας ασθενής εμφανίσει πρώτη φορά λοίμωξη, είναι πιθανό να εμφανίσει στο μέλλον περαιτέρω λοιμώξεις. Πράγματι, μελέτες απέδειξαν πως η πιθανότητα εμφάνισης υποτροπιάζουσων ουρολοιμώξεων αυξάνεται αναλογικά

με τον αριθμό προηγούμενων λοιμώξεων (Mabeck, 1972), ενώ πιο πρόσφατες Cohort μελέτες επιβεβαίωσαν αυτή την τάση σε διαφορετικούς πληθυσμούς αναφοράς (Foxman, 2014).

Αρχικά, θεωρείται δεδομένο πως ο κίνδυνος εμφάνισης υποτροπών ουρολοίμωξης είναι ιδιαίτερα αυξημένος σε νέες, σεξουαλικά ενεργές γυναίκες. Σε μια προοπτική μελέτη με συμμετοχή 285 νέων ενηλίκων γυναικών με ιστορικό πρώτης και μοναδικής ουρολοίμωξης, ο κίνδυνος εμφάνισης δεύτερης ουρολοίμωξης εκτιμήθηκε σε 24% κατά το πρώτο εξάμηνο παρακολούθησης (Foxman et al., 2000). Σε μελέτη όπου συμμετείχαν 796 γυναίκες (με έναρξη νέας μεθόδου αντισύλληψης), κατά την ανάλυση υποομάδων ανευρέθη πως γυναίκες με ιστορικό δυο ή περισσότερων επεισοδίων ουρολοίμωξης είχαν 2 με 5 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής στη διάρκεια του πρώτου έτους, συγκριτικά με γυναίκες με ιστορικό απουσίας ή ενός επεισοδίου ουρολοίμωξης (Hooton et al., 1996).

Παρομοίως, οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιστορικό ουρολοιμώξεων εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπών. Το 2012, σε μια διπλά τυφλή μελέτη (Beerepoot et al., 2012), 252 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κατά μέσο όρο 7 επεισόδια συμπτωματολογίας ουρολοίμωξης κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους έλαβαν ως χημειοπροφύλαξη είτε καθημερινή αντιβιοτική αγωγή (τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη) είτε προβιοτικά (γαλακτοβάκιλλους). Στο διάστημα ελέγχου μετά από 12 μήνες, οι γυναίκες που έλαβαν αντιβιοτική αγωγή εμφάνισαν υποτροπή σε ποσοστό 69.3% συγκριτικά με την με 79.1% των γυναικών που έλαβαν προβιοτικά, με μέσο αριθμό υποτροπών στο πρώτο 12μηνο 2,9 και 3,3 αντίστοιχα (Beerepoot et al., 2012).

Ακόμη, μια αναδρομική μελέτη έδειξε πως ο κίνδυνος υποτροπής μετά από 30 ημέρες ήταν 4,1% σε πληθυσμό περιπατητικών αρρένων ασθενών Αμερικανών Βετεράνων (Drekonia et al., 2013). Συμπερασματικά, υπάρχουν πολλά δεδομένα που αναφέρονται σε διαφορετικούς πληθυσμούς αναφοράς και επισημαίνουν πως ασθενείς με ιστορικό ουρολοιμώξεων έχουν αυξημένη προδιάθεση να εμφανίσουν και νέο επεισόδιο ουρολοίμωξης.

Σε μελέτη γυναικών με υποτροπή μικροβιουρίας, περίπου το 1/6 του συνόλου γυναικών αναφοράς (37 από 219) εμφάνισαν πολύ υψηλό ποσοστό υποτροπής (2,6 λοιμώξεις ετησίως), συγκριτικά με τις υπόλοιπες γυναίκες (0.32 λοιμώξεις ετησίως) (Mabeck, 1972). Παρόμοια συμπεράσματα προήλθαν από άλλη προοπτική μελέτη, στην οποία μόνο το 28.6% από συνολικά 60 γυναίκες με ιστορικό πρώτης και

μοναδικής ουρολοίμωξης, εμφάνισαν υποτροπή ουρολοίμωξης κατά τη διάρκεια της περιόδου ελέγχου 18 μηνών, σε αντίθεση με το ποσοστό 82.5% από συνολικά 106 γυναίκες με ιστορικό περισσότερων ουρολοιμώξεων (Harrison, 1974). Άλλοι ερευνητές απέδειξαν πως η πιθανότητα υποτροπιάζουσων ουρολοιμώξεων αυξάνεται αναλογικά με τον αριθμό των προηγούμενων επεισοδίων ουρολοίμωξης και μειώνεται αντιστρόφως αναλόγως με το μεσοδιάστημα μεταξύ πρώτης και δεύτερης λοίμωξης (Mabeck, 1972). Από το σύνολο υποτροπιάζουσων ουρολοιμώξεων, το 71-73% του συνόλου οφείλονται σε επαναμόλυνση (από διαφορετικό μικροοργανισμό) και όχι σε βακτηριακή εμμονή (από τον ίδιο αρχικό μικροοργανισμό) (Guttmann, 1973; Mabeck, 1972).

Οι επιπτώσεις των επιπλεγμένων ουρολοιμώξεων είναι πολύ σημαντικές. Είναι ευρέως αποδεκτό πως η παρουσία απόφραξης, φλεγμονώδους λιθίασης ουροποιητικού, σακχαρώδη διαβήτη και άλλων παραγόντων κινδύνου μπορεί δυνητικά να οδηγήσουν ενήλικα άτομα σταδιακά σε νεφρική ανεπάρκεια (Freedman, 1975). Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις μη επιπλεγμένων υποτροπιάζουσων ουρολοιμώξεων δεν είναι πλήρως κατανοητές, αλλά προς το παρόν, δεν έχουν συσχετιστεί με τις νεφρικές ουλές, την υπέρταση ή τη νεφρική αζωθαιμία (Asscher et al., 1973; Freedman, 1975).

Οι ουρολοιμώξεις αποτελούν την πιο συχνή μικροβιακή φλεγμονή και επομένως έχουν σημαντικό αντίκτυπο στο κόστος φροντίδας υγείας. Η συχνότητα μικροβιουρίας αυξάνει σε περιπτώσεις νοσηλευόμενων ασθενών, σε κύηση και σε συννοσηρότητες που επηρεάζουν την λειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος ή οδηγούν σε ανοσοκαταστολή. Δεν έχει αποσαφηνιστεί συσχέτιση μεταξύ υποτροπιάζουσων μη επιπλεγμένων ουρολοιμώξεων και νεφρικών επιπτώσεων (νεφρικές ουλές, υπέρταση ή προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια).

3. Παθογένεση των ουρολοιμώξεων - οδοί μόλυνσης

Μια λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος προκύπτει ως αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεων του υπεύθυνου παθογόνου μικροοργανισμού και του ξενιστή. Η επιτυχής μόλυνση του ουροποιητικού συστήματος καθορίζεται εν μέρει από παράγοντες του μικροοργανισμού όπως το επίπεδο του μικροβιακού φορτίου και από την επάρκεια ή όχι των αμυντικών μηχανισμών του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή. Οι παράγοντες αυτοί καθορίζουν επίσης τον τελικό βαθμό αποικισμού και το ποσοστό βλάβης του ουροποιητικού συστήματος. Παρόλο που το υψηλό μικροβιακό φορτίο θεωρείται απαραίτητο ώστε να υπερνικήσει ένα ικανοποιητικά επαρκές αμυντικό σύστημα του ξενιστή, μικροοργανισμοί με χαμηλό μικροβιακό φορτίο είναι ικανοί να μολύνουν ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου.

3.1 Ανιούσα οδός

Οι περισσότεροι μικροοργανισμοί που προσβάλλουν το ουροποιητικό σύστημα προέρχονται από το δέρμα του περινέου και της περιπρωκτικής χώρας και εισέρχονται μέσω της ανιούσας οδού στην ουρήθρα και μετέπειτα στην ουροδόχο κύστη. Η προσκόλληση των παθογόνων μικροοργανισμών στον βλεννογόνο του κόλπου και στο ουροθήλιο είναι εξέχουσας σημασίας στις περιπτώσεις μόλυνσης μέσω της ανιούσας οδού. Η μεταφορά μικροοργανισμών στην περίπτωση αυτή, ενισχύεται σε περιπτώσεις παραμονής υπολειμμάτων εντερικού περιεχομένου στο περίνεο, σε γυναίκες που χρησιμοποιούν σπερματοκτόνα (Foxman, 2002; Handley et al., 2002; Hooton et al., 1996), και σε ασθενείς με διαλείποντες ή μόνιμους καθετήρες.

Η πλειοψηφία των περιπτώσεων πυελονεφρίτιδας προκαλείται μέσω της ανιούσας οδού μικροοργανισμών από την ουροδόχο κύστη, στον ουρητήρα και τελικά στη νεφρική πύελο και το νεφρικό παρέγχυμα. Παρόλο που η παλινδρόμηση ούρων πιθανότατα δεν είναι απαραίτητη για τον αποικισμό του νεφρού μέσω της ανιούσας οδού, η παρουσία οιδήματος λόγω κυστίτιδας μπορεί να προκαλέσει σημαντικές αλλαγές στην κυστεοουρητηρική συμβολή, επιτρέποντας ένα βαθμό παλινδρόμησης. Μόλις ένας μικροοργανισμός αποικίσει τον ουρητήρα, μπορεί να φτάσει στον νεφρό χωρίς περαιτέρω βοήθεια. Ωστόσο, η ανιούσα αυτή διαδρομή μπορεί εύκολα να ενισχυθεί με κάθε κατάσταση που επηρεάζει το φυσιολογικό περισταλτισμό του ουρητήρα [Gram(-) μικρόβια και οι ενδοτοξίνες τους, η εγκυμοσύνη, η απόφραξη του

ουρητήρα και η υψηλή ενδοκυστική πίεση προκαλούν σημαντικού βαθμού αντιπερισταλτική δράση].

Οι μικροοργανισμοί που φτάνουν στην νεφρική πύελο μπορούν να αποικίσουν το νεφρικό παρέγχυμα μέσω των νεφρικών θηλών και ακολουθώντας την ανιούσα οδό να φτάσουν στα αθροιστικά σωληνάκια. Η διαδικασία αυτή επιταχύνεται κι επιδεινώνεται στην περίπτωση αυξημένης ενδοπυελικής πίεσης λόγω απόφραξης ουρητήρα ή κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης (ΚΟΠ), ειδικά όταν συνυπάρχει ενδονεφρική παλινδρόμηση.

3.2 Αιματογενής οδός

Η φλεγμονή του νεφρού δια της αιματογενούς οδού (από φλεγμονές άλλων οργάνων κατά τη φάση της μικροβιαμίας) δεν είναι συχνή σε υγιή ενήλικα άτομα. Ωστόσο, ο νεφρός μπορεί να προσβληθεί περιστασιακά δευτεροπαθώς σε ασθενείς με μικροβιαμία από *Staphylococcus aureus* από εστίες της στοματικής κοιλότητας ή σε ασθενείς με μυκηταιμία από *Candida*. Υπάρχουν ενδείξεις από πειραματικές μελέτες πως η κατάσταση αυτή είναι περισσότερο πιθανή σε περιπτώσεις νεφρικής απόφραξης (Smellie et al., 1975).

3.3 Λεμφογενής οδός

Στην περίπτωση αυτή, πραγματοποιείται μεταφορά μικροοργανισμών από άλλα όργανα που φλεγμαίνουν μέσω την λεμφικών αποχετευτικών οδών και παρατηρείται σε σχετικά σπάνιες καταστάσεις, όπως μια σημαντική λοίμωξη του εντέρου ή παρουσία οπισθοπεριτοναϊκών αποστημάτων. Ελάχιστα αποδεικτικά στοιχεία υπάρχουν στα βιβλιογραφικά δεδομένα για τον σημαντικό ρόλο μετάδοσης δια της λεμφογενούς οδού στην πλειοψηφία των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος.

3.4 Κατά συνέχεια ιστού (από φλεγμονές παρακείμενων οργάνων).

4. Φυσικοί μηχανισμοί άμυνας του ουροποιητικού συστήματος

4.1 Ουρήθρα και περιουρηθρική περιοχή

Στην φυσιολογική χλωρίδα του κόλπου, της ουρήθρας και της περιουρηθρικής περιοχής περιλαμβάνονται μικροοργανισμοί όπως γαλακτοβάκιλλοι, κοαγκουλάση (-) σταφυλόκοκκοι, κορυνοβακτήρια και στρεπτόκοκκοι, λειτουργώντας ως εμπόδιο στην ανάπτυξη και αποικισμό από ουροπαθογόνα στελέχη (Fair et al., 1970; Marrie et al., 1978; Pfau and Sacks, 1977). Ορμονικές αλλαγές στον κόλπο επαγόμενες από τα οιστρογόνα ή την IgA της τραχηλικής βλέννης και το χαμηλό κολπικό pH, μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα ανάπτυξης της φυσιολογικής χλωρίδας (Stamey and Timothy, 1975). Συχνότερα, η χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων (αντιβιοτικών) και σπερματοκτόνων οδηγεί σε οξείες αλλαγές της φυσιολογικής χλωρίδας, κάνοντας τα επιθηλιακά κύτταρα πιο ευάλωτα στα ουροπαθογόνα.

Ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με τους προδιαθεσικούς παράγοντες για τον αποικισμό της ουρήθρας από ουροπαθογόνους μικροοργανισμούς. Η στενή ανατομική σχέση της ουρήθρας με το αιδοίο και τον πρωκτό αποτελεί λόγο συχνής μόλυνσης και σχετικά με την παρουσία άλλων ουρηθρικών μηχανισμών άμυνας εκτός της ροής των ούρων, λίγα είναι γνωστά. Η ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών στην φυσιολογική ουρήθρα μπορεί να ανασταλεί από την παρουσία της φυσιολογικής χλωρίδας (Chan et al., 1984). Παρόλο που ο αποικισμός της ουρήθρας και των περιουρηθρικών περιοχών αποτελεί προϋπόθεση για την εμφάνιση λοίμωξης, καθοριστικής σημασίας κρίνεται η ικανότητα των μικροοργανισμών να διαφεύγουν τους φυσιολογικούς μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή.

4.2 Ούρα

Γενικά, ειδικοί μικροοργανισμοί που συχνά αποικίζουν την ουρήθρα δεν θα πολλαπλασιαστούν στα ούρα και σπάνια θα οδηγήσουν στην εμφάνιση ουρολοίμωξης (Cattell et al., 1973). Αντίθετα, η ανάπτυξη μη ειδικών μικροοργανισμών στα ούρα είναι συχνή (Asscher, et al. 1973). Ειδικά σε χαμηλό μικροβιακό φορτίο, τα ούρα υγιών ατόμων λειτουργούν ανασταλτικά (Kaye, 1968) με διάφορους τρόπους όπως με την ωσμωτικότητα, τη συγκέντρωση ουρίας, τη συγκέντρωση οργανικών οξέων και το pH. Η ανάπτυξη μικροοργανισμών αναστέλλεται στην περίπτωση πολύ αραιών ούρων ή υψηλής ωσμωτικότητας παρουσία χαμηλού pH ενώ σημαντικό φραγμό αποτελούν η αυξημένη συγκέντρωση ουρίας και οργανικών οξέων (Solomon et al., 1983). Ωστόσο,

κλινικά οι παράγοντες αυτοί δεν φαίνεται να διαφοροποιούνται μεταξύ επιρρεπών και μη επιρρεπών σε ουρολοιμώξεις ασθενών.

Η πρωτεΐνη Tamm-Horsfall (γλυκοζυλιωμένη με μαννόζη), η οποία ανευρίσκεται σε υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης στα ούρα ($>100 \text{ mg/mL}$), ίσως έχει κυρίαρχο αμυντικό ρόλο (λειτουργώντας ανταγωνιστικά για τους υποδοχείς μαννόζης των ινιδίων τύπου 1) στον αποκλεισμό της μικροβιακής προσκόλλησης στους υποδοχείς των ουροθηλιακών κυττάρων (Duncan, 1988; Kumar and Muchmore, 1990).

4.3 Ουροδόχος κύστη

Προφανώς, οι μικροοργανισμοί εισέρχονται συχνά εντός της ουροδόχου κύστης. Η ικανότητα κένωσης της ουροδόχου κύστης ως μηχανικός παράγοντας, καθορίζει το αν μικρό ποσοστό μικροοργανισμών θα αποικίσει, πολλαπλασιαστεί και οδηγήσει σε λοίμωξη του ξενιστή (Cox and Hinman, 1961). Οι φυσικοί και οι τεχνητοί μηχανισμοί άμυνας, αλλά και η αποβολή των επιθηλιακών κυττάρων αποτελούν επιπρόσθετους παράγοντες άμυνας.

4.4 Ανοσολογική απόκριση

4.4.1 Αναγνώριση του παθογόνου μικροοργανισμού

Η αναγνώριση του παθογόνου μικροοργανισμού από τον ξενιστή βασίζεται στην αναγνώριση ομάδων οντογενετικά συντηρημένων μοριακών προτύπων που σχετίζονται με την επιβίωση και τη λοιμογόνο δράση των παθογόνων (PAMPs), όπως οι ανάλογοι των Toll υποδοχέων (Toll-like receptors (TLRs)) (Anderson et al., 2004a,b), οι οποίοι αποτελούν τον συνδετικό κρίκο μεταξύ της αναγνώρισης εισόδου των μικροοργανισμών και της φυσιολογικής απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι υποδοχείς αυτοί συνδέονται εκλεκτικά με μοριακά πρότυπα που έχουν διατηρηθεί μεταξύ πολλών ειδών μικροοργανισμών, όπως λιποπολυσακχαρίτες (LPS) και πεπτιδογλυκάνες (PG), οδηγώντας σε ενεργοποίηση αλληλουχίας σημάτων έναρξης ανοσολογικής και αντιφλεγμονώδους απόκρισης έναντι των παθογόνων μικροοργανισμών. Στην κυτταρική μεμβράνη των επιφανειακών ουροθηλιακών κυττάρων εκφράζονται υποδοχείς TLR4, που μαζί με μονοκύτταρα CD14, αναγνωρίζουν λιποπολυσακχαρίτες (LPS) μικροοργανισμών και πυροδοτούν την έναρξη ανοσολογικής απόκρισης (Anderson et al., 2004a,b). Ο πρόσφατα ανιχνευθείς υποδοχέας TLR11, ο οποίος αναγνωρίζει στελέχη UPEC και προστατεύει τους

νεφρούς από λοίμωξη δια της ανιούσης οδού, εκφράζεται επίσης στα ουροθηλιακά και στα νεφρικά κύτταρα (Zhang et al., 2004).

Η έμφυτη ανοσολογική απόκριση σε λοίμωξη της ουροδόχου κύστης ή των νεφρών είναι η αρχικά εκδηλούμενη τοπική αντιφλεγμονώδης δράση και εμφανίζεται ταχύτερα από την επίκτητη ανοσολογική απόκριση με τη δράση ποικιλίας κυττάρων, όπως τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα, τα ηωσινόφιλα, τα κύτταρα φυσικούς φονείς (NK), τα μαστοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα. Ακόμη, η αυξημένη παραγωγή επαγωγίσιμης συνθάσης νιτρικού οξειδίου από τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα οδηγεί σε υψηλά επίπεδα νιτρικού οξειδίου και σχετιζόμενων προϊόντων μεταβολισμού που έχουν τοξική επίδραση έναντι των μικροοργανισμών (Poljakovic and Persson 2003; Poljakovic et al., 2001). Η επίκτητη ανοσολογική απόκριση περιλαμβάνει την ειδική αναγνώριση των μικροοργανισμών από B και T λεμφοκύτταρα και την παραγωγή υψηλών τίτλων αντισωμάτων, μέσω διαδικασίας διάρκειας 7-10 ημερών μετά την αρχική φλεγμονή.

Η ουροφόρος οδός αποτελεί τμήμα του ανοσοποιητικού συστήματος. Σε περιπτώσεις πυελονεφρίτιδας, οι ανοσοσφαιρίνες IgG και sIgA ανιχνεύονται στα ούρα και πολλές φορές, πριν την ανίχνευση αντισωμάτων στον ορό αίματος. Η σύνθεση των αντισωμάτων αυτών γίνεται τοπικά εντός των νεφρών και μπορεί να ενισχύσουν την οψωνοποίηση μικροοργανισμών και την καταστροφή τους από τοπικά φαγοκύτταρα, με πιθανή περαιτέρω προστατευτική λειτουργία. Σε μελέτη των Svanborg-Eden and Svennerholm (1978), διαπιστώθηκε πως τα επίπεδα IgG και sIgA σε ούρα ασθενών με οξεία πυελονεφρίτιδα μειώνονταν κατά τον *in vitro* αποικισμό ουροθηλιακών κυττάρων με τα ίδια στελέχη *E. coli*. Παρομοίως, η πρόκληση ανοσίας με *E. coli* που εκφράζουν ινίδια τύπου 1 σε πειραματόζωα οδήγησε σε παραγωγή ανοσοσφαιρινών και μείωση της προσκολλητικής ικανότητας των αντίστοιχων ουροπαθογόνων *E. coli* με αποτέλεσμα την πρόληψη ανιούσας πυελονεφρίτιδας (O'Hanley et al., 1983; Roberts and Phillips, 1979).

4.4.2 Αλληλουχία σημάτων ανάλογων των Toll υποδοχέων (TRL)

Καθώς η αλληλουχία σημάτων ανάλογων των Toll υποδοχέων πυροδοτεί την έμφυτη ανοσολογική απόκριση μέσω αλληλεπιδράσεων, πολλοί μικροοργανισμοί προσπαθούν να αντιμετωπίσουν αυτή την αλληλουχία με διάφορους τρόπους. Η καταπολέμηση έναντι των TRL έχει ταυτοποιηθεί σε στελέχη UPEC. Για παράδειγμα, έχει ταυτοποιηθεί η τροποποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης των ουροθηλιακών

κυττάρων στο επίπεδο ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα-κΒ (NF-κΒ) και καταστολής παραγωγής κυτταροκινών, που είναι ευρέως διαδεδομένη διαδικασία μεταξύ κλινικών στελεχών *E. coli* (Billips et al., 2007; Hunstad et al., 2005; Klumpp et al., 2001). Σε αντίθεση με μικροοργανισμούς που μάχονται την ανοσολογική απόκριση μέσω έκκρισης λοιμογόνων παραγόντων, σε στελέχη UPEC έχουν ανιχνευτεί γονίδια με παραλλαγές που τα βοηθούν να διαφεύγουν των υποδοχέων TLR (Billips et al., 2008; Hunstad et al., 2005). Σε ορισμένα στελέχη UPEC, παρατηρείται έκφραση άμεσων αποκλειστών των υποδοχέων TLR (Cirl et al., 2008). Με βάση τα παραπάνω, προτείνεται πως τα στελέχη UPEC αυξάνουν τη λοιμογόνο δράση τους προσπαθώντας να διαφύγουν της ανοσολογικής απόκρισης στο επίπεδο αναγνώρισης τους από τους υποδοχείς TLR, ώστε να μπορέσουν να προκαλέσουν λοίμωξη, αποφεύγοντας το αρχικό στάδιο της έμφυτης ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή

4.4.3 Επαγόμενη αποβολή

Η επαγόμενη από τους μικροοργανισμούς με ινίδια τύπου 1 αποβολή και απέκκριση μολυσμένων και κατεστραμμένων επιθηλιακών κυττάρων, μέσω προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου επιβεβαιώθηκε από τους Mulvey et al. (1998). Ακόμη, μελέτες *in vivo* σε πειραματόζωα έδειξαν πως ποντίκια με σημαντικού βαθμού επαγόμενη αποβολή λόγω λοίμωξης από στελέχη UPEC είχαν μικρότερες πιθανότητες σχηματισμού αποικιών IBC (Anderson et al., 2004a,b). Αντίθετα, ποντίκια με χαμηλό ποσοστό αποβολής είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα σχηματισμού βιοφίλμ, παραγωγής αποικιών στην ουροδόχο κύστη που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού. Ακόμη, κάποιοι ουροπαθογόνοι μικροοργανισμοί μπορούν να καταστείλουν τον μεταγραφικό παράγοντα NF-κΒ, να αυξήσουν την απόπτωση και να μειώσουν την αντιφλεγμονώδη δράση, οδηγώντας σε περαιτέρω εισβολή τους σε βαθύτερους ιστούς (Klumpp et al., 2001). Επομένως, ο σχηματισμός QIRs υποεπιθηλιακά μπορεί να σχετίζεται με την αυξημένη προδιάθεση για εμφάνιση υποτροπιάζουσων ουρολοιμώξεων και την αντοχή στα αντιβιοτικά. Συνεπώς, η απόπτωση- προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος μπορεί σε κάποιες περιπτώσεις να θεωρηθεί ως μηχανισμός επίθεσης του ουροπαθογόνου μικροοργανισμού και όχι μηχανισμός άμυνας του ξενιστή (Leatham-Jensen et al., 2016).

5. Αιτιολογία

5.1 Παθογόνοι μικροοργανισμοί του ουροποιητικού συστήματος

Η πλειοψηφία των λοιμώξεων ουροποιητικού συστήματος προκαλείται από δυνητικά παθογόνους αναερόβιους μικροοργανισμούς που ανήκουν στη φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου, ενώ μικροοργανισμοί όπως ο *Staphylococcus epidermidis* και η *Candida albicans* προέρχονται από την φυσιολογική χλωρίδα του κόλπου ή του περινέου.

Ο μικροοργανισμός *Escherichia coli* (*E. coli*) αποτελεί τον πιο συχνά ανιχνεύσιμο μικροοργανισμό ως αιτία των λοιμώξεων ουροποιητικού συστήματος, αποτελώντας το 85% των λοιμώξεων κοινότητας και το 50% των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων. Για τις υπόλοιπες λοιμώξεις κοινότητας ευθύνονται άλλοι Gram (-) μικροοργανισμοί (εντεροβακτηριοειδή), συμπεριλαμβανομένων των *Proteus* και *Klebsiella*, καθώς και Gram (+) μικροοργανισμοί, όπως *Enterococcus faecalis* και *Staphylococcus saprophyticus*. Στα αίτια ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων περιλαμβάνονται τα εξής: *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia*, *E. Faecalis* και *Staphylococcus epidermidis* (Kennedy et al., 1965). Ασθενείς με διαλείποντες ή μόνιμους καθετήρες μπορούν δυνητικά να προσβληθούν από λιγότερο συχνούς μικροοργανισμούς όπως *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma species* και *Ureaplasma urealyticum* (Fairley, 1989; Josephson et al., 1988). Σε γυναίκες με χρόνια συμπτώματα αλλά αρνητικές καλλιέργειες ούρων έχουν ανιχνευθεί τα *U. urealyticum* and *M. hominis* και η στοχευμένη αντιβιοτική αγωγή έχει οδηγήσει σε βελτίωση της συμπτωματολογίας (Baka et al., 2009; Potts et al., 2000). Σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας (συχνά συνύπαρξη ξένων σωμάτων-καθετήρων), στους συχνότερους παθογόνους μικροοργανισμούς περιλαμβάνονται οι εξής: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *enterococci*, και *Candida albicans*, με ποικίλο εύρος αντοχής στην αντιβιοτική αγωγή ανάλογα με την τοποθεσία και τη μονάδα παροχής φροντίδας υγείας (Bagshaw, 2006).

Με την ανάπτυξη καλύτερων μεθόδων καλλιέργειας ούρων και την ταυτοποίηση του μικροβιώματος του ουροποιητικού συστήματος, ανιχνεύονται όλο και περισσότεροι καινούριοι δυνητικά παθογόνοι μικροοργανισμοί του ουροποιητικού συστήματος. Παρόλο που αυτοί οι μικροοργανισμοί θεωρούνται από πολλούς ως τμήμα του μικροβιώματος, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν συμπτωματολογία και

να χρειαστούν θεραπευτική αντιμετώπιση. Ο *Aerococcus urinae* είναι ένα σπάνιος παθογόνος μικροοργανισμός που μπορεί να θεωρηθεί ως αίτιο λοίμωξης ουροποιητικού σε ηλικιωμένους ασθενείς με σημαντική συννοσηρότητα, συμπεριλαμβανομένων κάποιων κακοηθειών του ουροποιητικού συστήματος (Higgins, 2017) και συχνά λανθασμένα ανιχνεύεται ως είδος *Staphylococcus*, *Streptococcus* ή *Enterococcus*. Παρομοίως, το μικρόβιο *Raoultella planticola*, ένας Gram (-) βάκιλλος, αποτελεί έναν από τους καινούριους μικροοργανισμούς που έχει συσχετιστεί με λοίμωξη ουροποιητικού σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (Skelton et al., 2017). Ο Gram (-) βάκιλλος *Myroides odoratimimus*, συχνά ανιχνεύσιμος στο περιβάλλον (χώμα), έχει ταυτοποιηθεί ως παθογόνο αίτιο ουρολοιμώξεων σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και είναι ιδιαίτερα επικίνδυνος, λόγω της υψηλής ανθεκτικότητάς του στα διάφορα αντιβιοτικά (Licker et al., 2018).

Τα στελέχη *E. coli* που απομονώνονται σε λοιμώξεις εκτός του εντέρου, συχνά ταξινομούνται βάσει πολυπλεκτικής αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Clermont et al., 2000), σε 4 βασικές φυλογενετικές ομάδες (A, B1, B2 και D), με το 70% των στελεχών που προσβάλλουν το ουροποιητικό σύστημα (UPEC-UroPathogenic *E. coli*) να ανήκει στην ομάδα B2 (Johnson et al., 2001). Σε πιο πρόσφατες μελέτες, ο προσδιορισμός αλληλουχίας βάσεων σε πολλούς γενετικούς τόπους χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό και ταυτοποίηση στελεχών *E. coli* που προκαλούν λοιμώξεις του ουροποιητικού και άλλων συστημάτων στο επίπεδο «αλληλουχίας βάσεων», με το στέλεχος ST 31 (με ορότυπο O25b:H4) να εμφανίζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως ταχέως αναδυόμενη εστία πολυανθεκτικών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ουρολοιμώξεων (Johnson et al., 2010; Kudinha et al., 2013). Παρά την αρχική παρατήρηση για τους ESBL (+) μικροοργανισμούς, η ανθεκτικότητα στις φθοριοκινολόνες αποτελεί κοινό φαινότυπο για τα απομονωθέντα στελέχη ST131. Η ηλικία των ασθενών επηρεάζει την πιθανότητα λοίμωξης. Για παράδειγμα, ο *S. Saprophyticus* ταυτοποιείται ως παθογόνο αίτιο στο 10% νεαρών, σεξουαλικά ενεργών γυναικών με δυσουρικά ενοχλήματα (Latham et al., 1983), ενώ αποτελεί σπάνιο αίτιο σε άνδρες και ηλικιωμένους ασθενείς.

5.2 Ειδικοί μικροοργανισμοί

5.2 Αναερόβιοι μικροοργανισμοί στο ουροποιητικό σύστημα

Οι συμπτωματικές λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος από αναερόβιους μικροοργανισμούς δεν είναι συχνές. Ωστόσο, το περιφερικό τμήμα της ουρήθρας, το περίνεο και ο κόλπος συχνά αποικίζονται από αναερόβιους μικροοργανισμούς. Ενώ οι καλλιέργειες ούρων (με φυσιολογική οδό ούρησης-μεσότητα ούρων) ανευρίσκονται θετικές σε αναερόβιους μικροοργανισμούς σε ποσοστό 1-10% (Finegold, 1977), η ανίχνευση αυτών σε καλλιέργειες με υπερηβική παρακέντηση είναι πολύ πιο σπάνια (Gorbach and Bartlett, 1974). Η ανίχνευση μόνο αναερόβιων μικροοργανισμών από καλλιέργεια ούρων σε συμπτωματικές λοιμώξεις του ουροποιητικού θεωρείται σπάνια, αν και μπορεί να οφείλεται σε επιμόλυνση (Hooton et al., 2013). Ωστόσο, στις περιπτώσεις ασθενών με συνεχή δυσουρικά ενοχλήματα, όπου ανιχνεύονται κόκκοι ή Gram (-) βάκιλλοι στη μικροσκοπική εξέταση ούρων κατόπιν φυγοκέντρησης (μετά από καθετηριασμό ουρήθρας, υπερηβική παρακέντηση ή δείγματος φυσιολογικής οδού ούρησης) και δεν ανιχνεύονται αερόβιοι μικροοργανισμοί σε καλλιέργειες ούρων, οι αναερόβιοι μικροοργανισμοί μπορούν να θεωρηθούν ως ύποπτα παθογόνα αίτια (Ribot et al., 1981).

Οι αναερόβιοι μικροοργανισμοί ανιχνεύονται συχνά σε περιπτώσεις κυστεοεντερικών συριγγίων και σε αποστήματα του ουροποιογεννητικού συστήματος. Σε μια μελέτη ασθενών με αποστήματα του ουροποιογεννητικού συστήματος, στο 88% των περιπτώσεων περινεφρικών αποστημάτων, αποστημάτων του προστάτη και του οσχέου (Bartlett and Gorbach, 1981) ανιχνεύτηκαν αναερόβιοι μικροοργανισμοί μεταξύ των παθογόνων αιτιών. Μεταξύ των συχνότερα ανιχνεύσιμων αναερόβιων μικροοργανισμών είναι διάφορα βακτηριοειδή, συμπεριλαμβανομένου του *B. fragilis*, είδη *Fusobacterium*, αναερόβιοι κόκκοι, και το *Clostridium perfringens* (Finegold, 1977). Η ανάπτυξη κλωστηριδίων συχνά συσχετίζεται με εμφυσηματώδη κυστίτιδα (Bromberg et al., 1982).

6. Παράγοντες λοιμογονικότητας των μικροοργανισμών

Τα χαρακτηριστικά λοιμογονικότητας του κάθε μικροοργανισμού καθορίζουν αν αυτός θα εισέλθει στο ουροποιητικό σύστημα, αλλά και το βαθμό φλεγμονής που θα προκαλέσει εντός αυτού. Θεωρείται ευρέως αποδεκτό πως δυνητικά παθογόνοι μικροοργανισμοί, συστατικά της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου, όπως τα στελέχη UPEC, έχουν την ικανότητα να μολύνουν το ουροποιητικό σύστημα όχι μόνο τυχαία αλλά και λόγω έκφρασης λοιμογόνων παραγόντων που τους επιτρέπουν να αποικίσουν το περίνεο και την ουρήθρα και από εκεί να εισέλθουν στην ουροφόρο οδό, προκαλώντας φλεγμονώδη αντίδραση του ουροθηλίου (Moreno et al., 2008; Schaeffer et al., 1981; Schlager et al., 2002; Yamamoto et al., 1997). Οι ίδιοι λοιμογόνοι παράγοντες ανιχνεύονται σε μικροβιακά στελέχη που προκαλούν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού σε ασθενείς (Foxman et al., 1995). Ορισμένοι από αυτούς τους λοιμογόνους παράγοντες εντοπίζονται σε μια από τις περίπου 20 ειδικές νησίδες παθογονικότητας (PAIs) των μικροοργανισμών UPEC, που ποικίλλουν σε μέγεθος από 30 ως 170kb. Οι νησίδες παθογονικότητας αυξάνουν κατά περίπου 20% το μέγεθος του γονιδιώματός τους συγκριτικά με ένα κοινό στέλεχος. Οι φυλογενετικές ομάδες (A, B1, B2 και D) έχουν καθοριστεί βάσει παρουσίας αυτών των νησίδων παθογονικότητας και την έκφραση σχετικών λοιμογόνων παραγόντων όπως οι προσκολλητίνες, οι τοξίνες (ενδοτοξίνες, εξωτοξίνες, αιμολυσίνες κ.ά.), οι επιφανειακοί πολυσακχαρίτες, τα μαστίγια και συστήματα μεταφοράς σιδήρου (Bien et al., 2012).

6.1 Αρχικά στάδια παθογένειας UPEC

Τα σταδιακά βήματα παθογένειας των μικροοργανισμών UPEC περιλαμβάνουν 1) τον αποικισμό του κόλπου, της περιουρηθρικής περιοχής και της ουρήθρας, 2) τη μόλυνση του αυχένα της ουροδόχου κύστης και των ούρων μέσω της ανιούσας οδού, 3) την προσκόλληση στην επιφάνεια του ουροθηλίου και την αλληλεπίδραση με τους αμυντικούς μηχανισμούς των επιθηλιακών κυττάρων της ουροδόχου κύστης, 4) την επεξεργασία και ανάπτυξη biofilm, 5) την είσοδο και την αναπαραγωγή τους που οδηγούν στο σχηματισμό ενδοκυτταρικών μικροβιακών αποικιών (IBCs) και την παρουσία ενδοκυτταρικών δεξαμενών μικροβίων (QIRs) που μπορούν να παραμείνουν αδρανείς στο υποκείμενο ουροθήλιο και σε μερικές περιπτώσεις 6) τον αποικισμό του

νεφρού και την καταστροφή του σύστοιχου ιστού οδηγώντας σε υψηλό κίνδυνο σήψης (Terlizzi et al., 2017).

6.2 Μικροβιακή προσκόλληση

Η προσκόλληση των μικροοργανισμών στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης των κολπικών επιθηλιακών και ουροθηλιακών κυττάρων του ξενιστή αποτελεί απαραίτητο βήμα για την έναρξη μιας λοίμωξης ουροποιητικού. Παράγοντες που επηρεάζουν αυτή την αλληλεπίδραση αποτελούν ο βαθμός της προσκολλητικής ικανότητας του μικροοργανισμού, τα χαρακτηριστικά πρόσδεσης της επιφάνειας των επιθηλιακών κυττάρων και η ροή υγρών (ούρων) στις δυο επιφάνειες. Η προσκόλληση των μικροοργανισμών αποτελεί μια ειδική διαδικασία αλληλεπίδρασης με ιδιαίτερο ρόλο που καθορίζει τον ίδιο τον μικροοργανισμό, τον ξενιστή και το σημείο (τόπο) της φλεγμονής και γίνεται μέσω της σύνδεσης ειδικών υποδοχέων.

6.3 Προσκολλητίνες

Οι μικροοργανισμοί UPEC παράγουν σημαντικό αριθμό εξαρτημάτων που ονομάζονται προσκολλητίνες, οι οποίες τους επιτρέπουν να αποικίσουν του ιστούς της ουροποιητικής οδού (Mulvey, 2002). Οι προσκολλητίνες αυτές μπορούν να διακριθούν σε φίμπριες και ινίδια, ανάλογα με το αν το αντίστοιχο εξάρτημα εμφανίζεται ως μέρος ενός κοντού άκαμπτου κροσσού (fimbriae) ή μακρύτερων ευκίνητων τριχιδίων- ινιδίων (pilus). Κάποιοι μικροοργανισμοί μπορούν να παράγουν ευρύ φάσμα ινιδίων με διαφορετικά αντιγόνα και διαφορετικές λειτουργίες στο ίδιο κύτταρο, άλλοι μικροοργανισμοί παράγουν μόνο ένα είδος, ενώ άλλοι μικροοργανισμοί δεν παράγουν καθόλου (Klemm, 1985). Ένα τυπικό κύτταρο με ινίδια μπορεί να περιλαμβάνει 100-400 ινίδια. Το κάθε ινίδιο έχει διάμετρο 5-10nm, μήκος ως και 2μm και αποτελείται από μικρότερες πρωτεϊνικές υποομάδες, τις πιλίνες (pilin) (Klemm, 1985). Τα ινίδια μπορούν να ταξινομηθούν βάσει της ικανότητάς τους να προκαλούν αιμόλυση συγκεκριμένων τύπων ερυθροκυττάρων και αυτά που έχουν περιγραφεί λεπτομερέστερα είναι τα ινίδια τύπου 1, P και S.

6.4 Ινίδια τύπου 1 (ευαίσθητα στη μαννόζη)

Τα ινίδια τύπου 1 παράγονται συχνά τόσο από μη παθογόνα όσο και από παθογόνα στελέχη *E. coli*. Ένα ινίδιο τύπου 1 αποτελείται από μια ελικοειδή ράβδο αποτελούμενη από επαναλαμβανόμενες μονάδες FimA συνδεδεμένες με μια ευρεία δομή (3nm) ως περιφερικό άκρο που αποτελείται από την προσκολλητίνη FimH (ειδική

προσκολλητίνη πρόσφυσης για τη μαννόζη) (Jones et al., 1995). Τα ινίδια αυτού του τύπου προκαλούν αιμόλυση στα ερυθροκύτταρα του ινδικού χοιριδίου (Duguid et al., 1966). Η αντίδραση αυτή ενεργοποιείται με την προσθήκη μαννόζης και επομένως θεωρούνται ινίδια υπεύθυνα αιμόλυσης τα οποία είναι ευαίσθητα στη μαννόζη (MSHA) (Reid and Sobel, 1987; Svenson et al., 1984).

Ο ρόλος των ινιδίων τύπου 1 ως λοιμογόνων παραγόντων στις λοιμώξεις ουροποιητικού έχει μελετηθεί διεξοδικά και έχει τεκμηριωθεί. Η ανίχνευση μικροοργανισμών που παράγουν προσκολλητίνες με ειδικούς υποδοχείς ευαίσθητους στη μαννόζη, σε καλλιέργειες ούρων ασθενών με ουρολοιμώξεις (Ljungh and Wadstrom, 1983), ο στατιστικά σημαντικού βαθμού μεγαλύτερος αποικισμός του ουροποιητικού συστήματος κατά τον ενοφθαλμισμό μικροοργανισμών που εκφράζουν ινίδια τύπου 1 στην ουροδόχο κύστη πειραματόζωων συγκριτικά με τον ενοφθαλμισμό μικροοργανισμών που δεν εκφράζουν ινίδια (Fader and Davis, 1982, Hagberg et al., 1983a,b; Hultgren et al., 1985; Iwahi et al., 1983) και η παρατήρηση πως αντισώματα έναντι των ινιδίων τύπου 1 αλλά και ανταγωνιστικοί αναστολείς όπως η μεθυλ-α-D-μαννοπυρανοσίδη προστάτευσαν τα ποντίκια από την εμφάνιση ουρολοιμώξεων (Aronson et al., 1979; Hultgren et al., 1985) αποτελούν αποδεικτικά στοιχεία του ρόλου των ινιδίων τύπου 1. Η αλληλεπίδραση μεταξύ της προσκολλητίνης FimH και των υποδοχέων της εξωτερικής επιφάνειας της κυτταρικής μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων επηρεάζει σημαντικά την ικανότητα πολλών στελεχών UPEC να αποικίσουν την ουροδόχο κύστη και να προκαλέσουν λοίμωξη, όπως αποδεικνύεται από μελέτες (Connell et al., 1996; Langermann et al., 1997; Mulvey et al., 1998; Thankavel et al., 1997).

6.5 Ινίδια τύπου P (μη ειδικά για τη μαννόζη)

Τα ινίδια τύπου P έλαβαν το όνομά τους από τη συσχέτισή τους με την πυελονεφρίτιδα (P for pyelonephritis) (Mulvey, 2002), εκφράζονται και παράγονται από στελέχη UPEC που προσβάλλουν συχνότερα τους νεφρούς, προκαλώντας αιμόλυση ανθρώπινων ερυθροκυττάρων που δεν επηρεάζεται από τη μαννόζη – ανθεκτική στη μαννόζη (MRHA) (Kallenius et al., 1979). Η προσκολλητίνη PapG, στην άκρη των ινιδίων, αναγνωρίζει το τμήμα α-D-γαλακτοπυρανοσυλ-(1-4)-β-D-γαλακτοπυρανοσίδης, το οποίο βρίσκεται σε γλυκολιπίδια (Kallenius et al., 1980; Leffler and Svanborg-Eden, 1980), τα οποία βρίσκονται στα αντιγόνα της ομάδας

αίματος P και στο ουροθήλιο - στην επιφάνεια των κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων (Svenson et al., 1983).

Η πρώτη αναφορά της συσχέτισης της προσκολλητικής ικανότητας των μικροοργανισμών με τον κλινικό βαθμό επικινδυνότητας των προκαλούμενων ουρολοιμώξεων έγινε από τους Svanborg-Eden και Svennerholm το 1978, όπου αποδείχτηκε πως UPEC στελέχη σε περιστατικά γυναικών με οξεία πυελονεφρίτιδα, είχαν υψηλή προσκολλητική ικανότητα, ενώ αντίστοιχα στελέχη από κόπρανα υγιών γυναικών ή γυναικών με ασυμπτωματική μικροβιουρία, είχαν χαμηλή προσκολλητική ικανότητα. Η προσκολλητική ικανότητα ανιχνεύτηκε σε ποσοστό 70-80% των στελεχών που προκάλεσαν πυελονεφρίτιδα, ενώ μόνο στο 10% της δεύτερης ομάδας ελέγχου. Επιπρόσθετα, η παρουσία ινιδίων τύπου P ανιχνεύτηκε στο 91% των περιπτώσεων πυελονεφρίτιδας, στο 19% των περιπτώσεων κυστίτιδας, στο 14% των περιπτώσεων ασυμπτωματικής μικροβιουρίας και μόνο στο 7% κοπράνων από υγιή άτομα, επισημαίνοντας την υψηλή συσχέτιση της προσκολλητικής ικανότητας και των λοιμώξεων ουροποιητικού (Kallenius et al., 1981).

Παρόλο που η παρουσία ινιδίων τύπου P έχει συσχετιστεί σημαντικά με την παρουσία πυελονεφρίτιδας, δεν συσχετίζεται με την παρουσία νεφρικών ουλών και παλινδρόμησης ούρων που προκαλούνται από λοίμωξη (Vaisanen et al., 1981), ενώ μικρού βαθμού συσχέτιση παρατηρείται μεταξύ *E. coli* με ινίδια τύπου P και περιστατικά υποτροπών πυελονεφρίτιδας με σημαντικού βαθμού παλινδρόμηση σε νεαρά κορίτσια (Lomberg et al., 1983). Ωστόσο, θα μπορούσε να θεωρηθεί πως η παρουσία ινιδίων τύπου P σε περιστατικά οξείας πυελονεφρίτιδας έχει σημαντικό ρόλο σε παιδιά με ελάχιστη ή καθόλου κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση ούρων.

6.6 Άλλες προσκολλητίνες

Ενώ τα ινίδια είναι πρωτεϊνικά εξαρτήματα πολύ σημαντικά για την αρχική προσκόλληση των στελεχών UPEC στο ουροθήλιο, δεν είναι τα μοναδικά πρωτεϊνικά εξαρτήματα που παράγονται από τα στελέχη αυτά καθώς υπάρχουν και άλλα (AFA) που είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση της σύζευξης με τα κύτταρα του ξενιστή, μετά την αρχική προσκόλληση του μικροοργανισμού (Vigil et al., 2011). Η προσκολλητίνη *TosA* αποτελεί συχνό παράδειγμα που εκφράζεται και παράγεται σε ουρολοιμώξεις και ανευρίσκεται στο 30% των δειγμάτων, όπως και η ρυθμιζόμενη από το σίδηρο προσκολλητίνη *Iha*, που συνδέεται με τα επιθηλιακά κύτταρα της ουροδόχου κύστης (Johnson et al., 2005).

6.7 Δεσμοί σύλληψης

Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός πως οι προσκολλητίνες των στελεχών UPEC έχουν εξελιχθεί ώστε να ανταπεξέλθουν στη φυσική μηχανική άμυνα της ουροποιητικής οδού, με αντιπροσωπευτικό παράδειγμα την προσκολλητίνη FimH. Η ειδικότητα των αλληλομόρφων παραλλαγών προσκολλητίνης FimH προς υποδοχείς των ερυθροκυττάρων, μέσω σχηματισμών συγκόλλησης (αιμοσυγκόλληση) και πρόσδεσης σε κύτταρα ροής, ενισχύεται μέσω διατμηματικής τάσης και η δυναμικότητα αυτής δεν επηρεάστηκε από την κατευθυνόμενη αλλαγή κατάργησης των υποδοχέων αλληλεπίδρασης FimH-ερυθροκυττάρων υπό σταθερές συνθήκες (Thomas et al., 2002). Αντίθετα, η αλληλεπίδραση FimH-ερυθροκυττάρων χωρίς κάποια αλλαγή μειώθηκε από την παρουσία σταθερών συνθηκών. Ο μηχανισμός αυτός, γνωστός ως δεσμός σύλληψης, ενισχύεται από διατμηματικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της προσκολλητίνης FimH και των υποδοχέων μαννόζης, οδηγώντας σε ισχυρή σύσφιξη του συμπλόκου προσκολλητινών-μαννόζης (Le Trong et al., 2010). Παρόμοιοι διατμηματικά ενισχυόμενοι δεσμοί εμφανίζονται γενικά στον τομέα της βιολογίας, περιλαμβάνοντας στελέχη *E. coli* με ινίδια τύπου P (Sokurenko et al., 2008). Οι συνέπειες ύπαρξης των ισχυρών αυτών δεσμών σχετικά με την προσκολλητική ικανότητα των UPEC και την παθογένεια των λοιμώξεων ουροποιητικού είναι εμφανείς. Η ενισχυμένη προσκόλληση παρουσία της διατμηματικής τάσης συμβάλλει στην συγκράτηση των στελεχών στην ουρήθρα και την ουροδόχο κύστη κατά την διάρκεια της κένωσης της ουροδόχου κύστης αλλά και στους ουρητήρες, κατά τη διάρκεια των περισταλτικών κινήσεών τους, ενώ σε συνθήκες απουσίας αυτής, η μειωμένη προσκόλληση θα διευκόλυνε την απομάκρυνση των στελεχών, επομένως φαίνεται η εξέλιξη των στελεχών έναντι των φυσικών μηχανισμών άμυνας του ξενιστή.

6.8 Εναλλαγή φάσεων έκφρασης ινιδίων *in vivo*

Η αξιολόγηση έκφρασης και παραγωγής ινιδίων από απομονωμένα στελέχη *E. coli* αποδεικνύει πως οι περιβαλλοντικές συνθήκες ανάπτυξης μπορούν να προκαλέσουν σημαντικές αλλαγές στην έκφραση των ινιδίων (Duguid et al., 1966; Goransson and Uhlin, 1984; Hultgren et al., 1986), ενώ τα κύτταρα μπορούν να ταλαντεύονται μεταξύ φάσεων παραγωγής και μη παραγωγής ινιδίων (Eisenstein, 1981). Για παράδειγμα, ενώ μικροοργανισμοί που αναπτύσσονται σε υγρό μέσο καλλιέργειας παράγουν ινίδια, η ανάπτυξη του ίδιου στελέχους σε στερεό μέσο οδηγεί σε απουσία παραγωγής ινιδίων. Η διαδικασία αυτή, γνωστή ως εναλλαγή φάσεων

έκφρασης ινιδίων μπορεί να συμβεί και *in vivo*, με σημαντικές βιολογικές και κλινικές επιπτώσεις. Έτσι, η παρουσία ινιδίων τύπου 1 μπορεί να έχει ως πλεονέκτημα την ενίσχυση της αρχικής προσκόλλησης και του αποικισμού του ουροθηλίου αλλά ταυτόχρονα μπορεί να ενισχύσει την φαγοκυττάρωση και καταστροφή του μικροοργανισμού από τα ουδετερόφιλα κύτταρα (Silverblatt et al., 1979) και άρα να μην είναι απαραίτητη η παραγωγή ινιδίων σε στελέχη που παραμένουν αδρανή στα ούρα (Mulvey et al., 1998; Silverblatt et al., 1979).

Η *in vivo* έκφραση και εναλλαγή έκφρασης ινιδίων έχει αποδειχθεί σε μελέτες έμμεσου ανοσοφθορισμού ούρων σε ασθενείς με πρόσφατη μικροβιουρία, με ανίχνευση ινιδίων τύπου 1 σε 31 από 41 δείγματα και ινίδια τύπου P σε 6 από 18 δείγματα (Kisielius et al., 1989). Παρατηρήθηκε έντονη ανομοιογένεια στην παραγωγή ινιδίων με μεγάλο εύρος από την επικράτηση κυττάρων με μεγάλο αριθμό ινιδίων ως την παρουσία μικτών πληθυσμών κυττάρων με ινίδια και κυττάρων χωρίς ινίδια. Ακόμη, η εναλλαγή φάσης παραγωγής ινιδίων παρατηρήθηκε και σε στελέχη που απομονώθηκαν από διαφορετικά τμήματα του ουροποιητικού συστήματος.

6.9 Υποδοχείς επιθηλιακών κυττάρων

6.9.1 Κύτταρα κοιλιακού επιθηλίου

Ο σημαντικός ρόλος των υποδοχέων επιθηλιακών κυττάρων στην παθογένεση λοιμώξεων ουροποιητικού μέσω της ανιούσας οδού έχει αρχικά μελετηθεί, εξετάζοντας την προσκολλητική ικανότητα του *E. coli* στα επιθηλιακά κύτταρα του κόλπου και του ουροθηλίου, σε δείγματα ούρων. Αρχικά, παρατηρήθηκε πως η σημαντικού βαθμού προσκόλληση συγκεκριμένων μικροοργανισμών της φυσιολογικής χλωρίδας (π.χ. *lactobacilli*, *S. epidermidis*) στα επιθηλιακά κύτταρα (Fowler et al., 1977) και ακολούθως πως στελέχη *E. coli* που προκαλούν κυστίτιδα μπορούσαν να προσκολληθούν σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό σε επιθηλιακά κοιλικά κύτταρα γυναικών με υποτροπές ουρολοιμώξεων, συγκριτικά με αντίστοιχα γυναικών που έκαναν σπάνια ουρολοιμώξεις. Οι μελέτες αυτές ανέδειξαν την αυξημένη προσκολλητική ικανότητα παθογόνων μικροοργανισμών σε κοιλικά επιθηλιακά κύτταρα γυναικών επιρρεπών σε ουρολοιμώξεις, ως την πρώτη αποδεδειγμένη βιολογική διαφορά μεταξύ γυναικών. Στη συνέχεια, με την ταυτόχρονη επιβεβαίωση αυτής της διαφοράς στα κοιλικά επιθηλιακά κύτταρα γυναικών, αποδείχτηκε πως η διαφορά αυτή ήταν κοινό χαρακτηριστικό και για τα επιθηλιακά κύτταρα της στοματικής κοιλότητας (Schaeffer et al., 1981). Ακόμη, διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προσκολλητικής ικανότητας των

επιθηλιακών κυττάρων του κόλπου και της στοματικής κοιλότητας, με τη μελέτη 77 διαφορετικών στελεχών *E. coli*. Με την ανάδειξη της άμεσης συσχέτισης της προσκολλητικής ικανότητας σε κύτταρα του κόλπου και της στοματικής κοιλότητας σε στελέχη από δείγματα ούρων, κόλπου και ορθού ασθενών ομάδας αγωγής και ομάδας ελέγχου, η υψηλή προσκολλητική ικανότητα σε κολπικά κύτταρα συσχετίστηκε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την υψηλή προσκολλητική ικανότητα στα κύτταρα της στοματικής κοιλότητας.

Από τα δεδομένα αυτά, συμπεραίνεται πως η αύξηση των σημείων υποδοχής των στελεχών UPEC στα επιθηλιακά κύτταρα γυναικών με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού δεν περιορίζεται μόνο στα κύτταρα του κολπικού επιθηλίου και επομένως προτείνεται πως η γενετική προδιάθεση αυξημένης προσκόλλησης μπορεί να θεωρηθεί δυνητικά σημαντικός προγνωστικός παράγοντας σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού. Η θεωρία αυτή ενισχύθηκε με τη μελέτη των ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων-αντιγόνων ιστοσυμβατότητας (HLAs), τα οποία θεωρούνται ως μείζονα συμπλέγματα ιστοσυμβατότητας και έχουν συσχετιστεί στατιστικά σε πολλές παθήσεις (Schaeffer et al., 1994). Δεδομένου πως το αντιγόνο A3 ανιχνεύτηκε σε 12 γυναίκες (34% των ασθενών), που είναι υψηλότερο από το 8% της ομάδας ελέγχου, μπορεί να τεθεί ως ύποπτο συσχέτισης αυξημένου κινδύνου για υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού.

6.9.2 Διακύμανση αριθμού υποδοχέων

Σε υγιή πληθυσμό αναφοράς, μπορεί να παρατηρηθεί μικρή διακύμανση του αριθμού υποδοχέων των επιθηλιακών κυττάρων του κόλπου και της στοματικής κοιλότητας. Η διακύμανση της προσκολλητικής ικανότητας κυμαίνεται από 1 ως 17 μικροοργανισμούς ανά κύτταρο και εμφανίζει κυκλικό επαναλαμβανόμενο τρόπο και όταν συσχετίστηκε με τον εμμηνορρυσιακό κύκλο, παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές στην αρχική φάση, που υποχώρησαν σημαντικά σχετικά σύντομα μετά την εκτιμώμενη ωορρηξία (14^η ημέρα). Ο αριθμός των μικροοργανισμών ανά επιθηλιακό κύτταρο συχνά σχετίζεται με τον αντίστοιχο ίδιας ημέρας του κύκλου, 1 ή 2 μήνες πριν. Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην προσκόλληση UPEC και μη παθογόνων *lactobacilli* σε συγκεκριμένα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια του κύκλου και στο *E. coli* κατά την πρώιμη εγκυμοσύνη. Η επίδραση ορμονών όπως τα οιστρογόνα στην παθογένεση λοιμώξεων ουροποιητικού αποτελεί πεδίο υψηλού

ενδιαφέροντος, καθώς παρατηρούνται υποτροπιάζουσες κυστίτιδες σε τακτικά διαστήματα, πιθανά ως απάντηση στις ορμονικές αλλαγές.

Οι Reid και Sobel (1987) διαπίστωσαν πως ουροπαθογόνοι μικροοργανισμοί μπορούσαν να προσκολληθούν σε σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό στα ουροθηλιακά κύτταρα γυναικών άνω των 65 ετών, συγκριτικά με αντίστοιχα κύτταρα γυναικών 10-40 ετών. Οι Raz και Stamm (1993) παρατήρησαν πως η επιρρέπεια σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού ήταν αυξημένη σε περιπτώσεις χαμηλών επιπέδων οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και πως η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης οδηγεί σε μείωση αποικισμού από ουροπαθογόνα και κλινική εκδήλωση ουρολοιμώξεων.

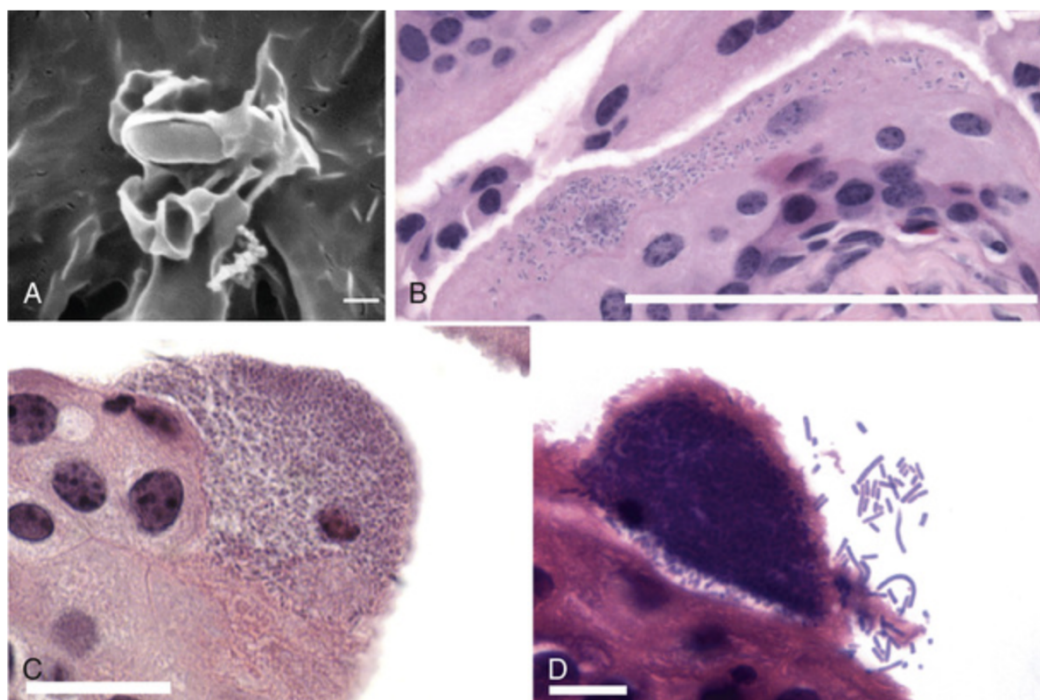
Σημαντικό τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης των ουροθηλιακών κυττάρων περιλαμβάνει αντιγόνα ομάδας αίματος και δομές υδατανθράκων συνδεδεμένων με λιπίδια ή πρωτεΐνες. Η παρουσία ή απουσία αντιγόνων ομάδας αίματος στην επιφάνεια κυτταρικής μεμβράνης μπορεί να επηρεάσει την επιρρέπεια ασθενούς σε εκδήλωση λοίμωξης ουροποιητικού. Σε μια μελέτη (Sheinfeld et al., 1989) διερευνήθηκε ο φαινότυπος αντιγόνων ομάδας αίματος σε γυναίκες με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού, συγκριτικά με ομάδα ελέγχου αντίστοιχης ηλικίας. Παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα φαινοτύπου Le (a+b-) (ενεργό γονίδιο Le, ανενεργό γονίδιο Se έκκρισης του H αντιγόνου) και διπλά αρνητικού φαινοτύπου Le(a-b-) μεταξύ γυναικών με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού. Ο μη εκκριτικός φαινότυπος έχει ακόμη συσχετιστεί με περιστατικά οξείας μη επιπλεγμένης πυελονεφρίτιδας σε γυναίκες, ιδιαίτερα προεμμηνοπαυσιακές (Ishitoya et al., 2002). Ειδικό δεσμοί των στελεχών *E. coli* με γλυκερίδια έχουν ανευρεθεί σε κολπικά επιθηλιακά κύτταρα με μη εκκριτικό φαινότυπο, αλλά όχι σε διπλά αρνητικό φαινότυπο (Stapleton et al., 1995). Βάσει των παραπάνω μελετών, ενισχύεται η θεωρία πως η αυξημένη προσκολλητική ικανότητα στελεχών *E. coli* στο ουρηθρικό, κολπικό και στοματικό βλεννογόνο είναι χαρακτηριστική σε γυναίκες με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού και μπορεί να αποτελεί ένδειξη γενετικής προδιάθεσης.

Οι Schaeffer et al. (1994) μελέτησαν το ενδεχόμενο η κολπική βλέννα να επηρεάζει την ικανότητα δέσμευσης των μικροοργανισμούς από την πλευρά του ξενιστή. Η παρουσία στελεχών *E. coli* με ινιδία τύπου 1 ανιχνεύτηκε σε όλα τα δείγματα κολπικών υγρών (Venegas et al., 1995). Η ικανότητα δέσμευσης του κολπικού υγρού γυναικών αποικισμένων με *E. coli in vivo* ήταν μεγαλύτερη από την αντίστοιχη γυναικών μη αποικισμένων (Schaeffer and Stuppy, 1999). Ο ρόλος του κολπικού

υγρού στις αλληλεπιδράσεις επιθηλιακών κυττάρων-μικροοργανισμών διερευνήθηκε *in vitro*, αξιολογώντας την επίδραση του στη σύζευξη των μικροοργανισμών σε μια επιθηλιακή κυτταρική σειρά (Gaffney et al., 1995). Η κολπική βλέννη αποικισμένων γυναικών ενίσχυε τη σύζευξη μικροοργανισμών στα επιθηλιακά κύτταρα και αντίθετα η κολπική βλέννη μη αποικισμένων γυναικών εμποδίζει την προσκολλητική ικανότητα των μικροοργανισμών. Επομένως, η κολπική βλέννη επηρεάζει την προσκολλητική ικανότητα στα επιθηλιακά κύτταρα και ακολούθως τον αποικισμό του κολπικού επιθηλίου. Περαιτέρω μελέτες ανέδειξαν την εκκριτική IgA (sIgA) ως την κύρια γλυκοπρωτεΐνη υπεύθυνη για την υποδεκτικότητα της κολπικής βλέννης (Rajan et al., 1999).

6.9.3 Κύτταρα της ουροδόχου κύστης

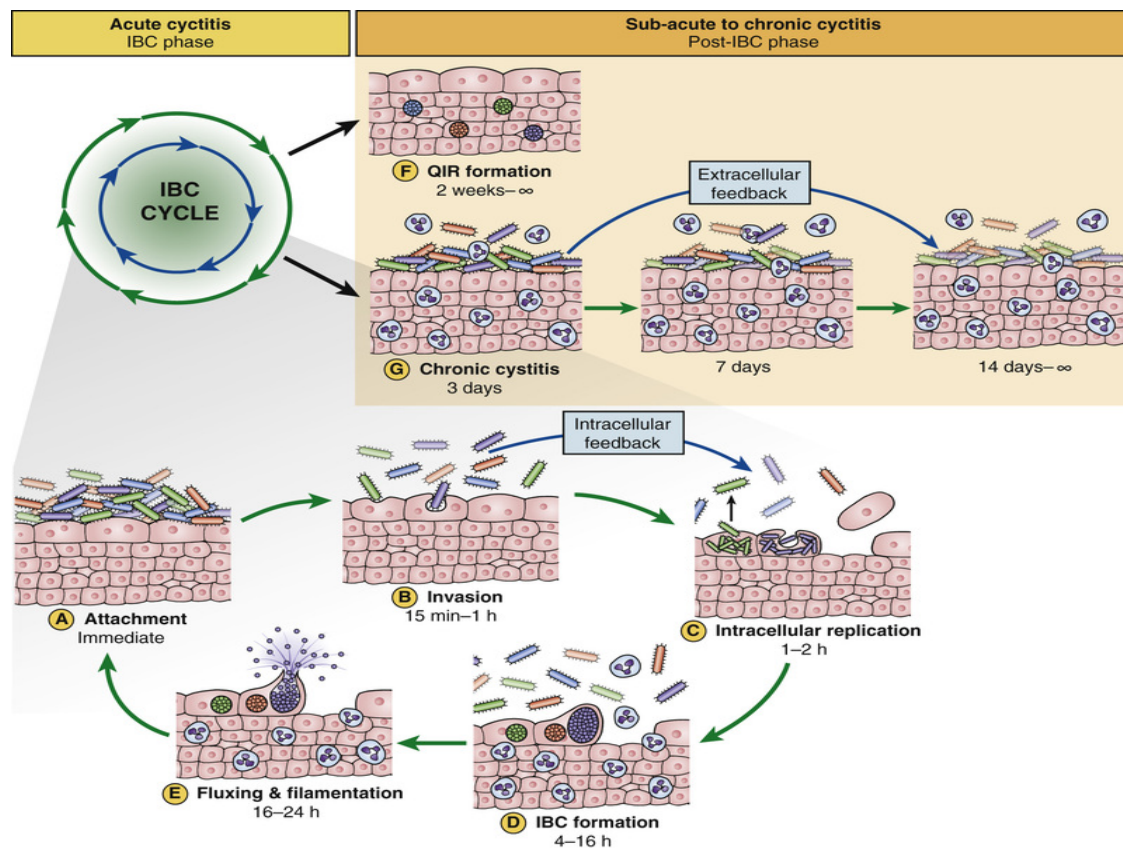
Η προσκολλητίνη FimH συνδέεται με υπολείμματα μαννόζης στα μόρια ουροπλακίνης που καλύπτουν την επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων. Η εσωτερική επιφάνεια του ουροθηλίου, που «βλέπει» στην κοιλότητα της ουροδόχου κύστης, καλύπτεται από μια πεπλατυσμένη στοιβάδα κυττάρων, τα κύτταρα ομπρέλας (ομπρελοειδή). Η εξωτερική επιφάνεια των κυττάρων αυτών αποτελείται από κρυσταλλικές διατάξεις εξαγωνικών συμπλεγμάτων αποτελούμενων από τέσσερις εσωτερικές μεμβρανικές πρωτεΐνες, τις ουροπλακίνες (Sun, 1996). Μελέτες *in vitro* αποδεικνύουν πως δυο από τις ουροπλακίνες, οι UPIa και UPIb, μπορούν να συνδεθούν εκλεκτικά με ινίδια τύπου 1 που εκφράζονται από στελέχη UPEC (Wu et al., 1996). Υψηλότερης ανάλυσης μικροσκοπήση των συμπλόκων αυτών έδειξε πως τα άκρα των ινιδίων δεσμεύονται στο κεντρικό τμήμα κοιλότητας από εξαγωνικά συμπλέγματα ουροπλακίνης (Mulvey et al., 2000). Επομένως, η πρόσδεση μικροοργανισμών μέσω της προσκολλητίνης FimH στα ουροθηλιακά κύτταρα αποτελεί το αρχικό τμήμα της αλληλουχίας γεγονότων που οδηγούν στην εμφάνιση των ουρολοιμώξεων. Η άμεση απόκριση των ουροθηλιακών κυττάρων στην προσκόλληση UPEC στελεχών ενεργοποιείται από τις ουροπλακίνες, όπως φαίνεται από το γεγονός που η σύνδεση FimH στην UPIb προκαλεί τη φωσφορυλίωση της UPIII, η οποία οδηγεί σε αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου (Thumbikat et al., 2009).



Εικόνα 1. (Anderson et al., 2004a, b). Στέλεχος ουροπαθογόνου *E. coli* (UPEC) προσκολλάται, εισχωρεί και πολλαπλασιάζεται εντός των επιφανειακών ουροθηλιακών κυττάρων της ουροδόχου κύστης. Α) σε εικόνα ψηφιακού μικροσκοπίου, φαίνεται στέλεχος *E. coli* κατά την προσκόλληση στην επιφάνεια ενός ουροθηλιακού κυττάρου. Η σύζευξη μικροοργανισμού και κυττάρου ξενιστή μέσω ινιδίων τύπου 1 προκαλεί αλληλουχίες σημάτων εντός του κυττάρου, οδηγώντας σε τοπική ανακατανομή ακτίνης και κυτταρικών προεκβολών πλησίον του μικροοργανισμού, κλίμακα 0,5 μm , Β) με την είσοδο εντός του κυττάρου ξενιστή, το στέλεχος UPEC γρήγορα πολλαπλασιάζεται εντός του κυτταροπλάσματος, δημιουργώντας μια πρώιμη ενδοκυτταρική αποικία (IBC). Οι μικροοργανισμοί είναι ορατοί ως σκουρόχρωμοι ράβδοι ενδοκυτταρικά με χρώση αιμοτοξυλίνης-ηωσίνης, (κλίμακα 100 μm). C) Απεικονίζεται ενδοκυτταρική αποικία (IBC) μέσου χρόνου ζωής, όπου οι μικροοργανισμοί έχουν αναπτυχθεί και οργανωθεί εντός του biofilm στο κύτταρο, (κλίμακα 20 μm). D) Απεικονίζεται ώριμη ενδοκυτταρική αποικία, σε χρώση αιμοτοξυλίνης-ηωσίνης η οποία χαρακτηρίζεται από την αποκόλληση μικροοργανισμών περιφερικά αυτής και διασπορά αυτών στον αυλό της ουροδόχου κύστης, (κλίμακα 10 μm) (Anderson et al., 2004a, b).

6.10 Επιμονή ουροπαθογόνων *E. coli* στην ουροδόχο κύστη

Πολύ σύντομα μετά την προσκόλληση στο επιθήλιο, ένα στέλεχος UPEC γρήγορα αναπτύσσεται εντός των επιφανειακών κυττάρων της ουροδόχου κύστης (Anderson et al., 2004a,b; Martinez and Hultgren, 2002) και η είσοδός του αυτή επιτρέπει στο στέλεχος να εδραιωθεί περαιτέρω, προσπαθώντας να προστατευτεί από τους μηχανισμούς ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή (Anderson et al., 2004a, b).



Εικόνα 2. (Hannan TJ, Totsika M, Mansfield KJ, et al.: FEMS Microbiol Rev 3:616e48, 2012).

Στην εικόνα 2 απεικονίζεται ένα μοντέλο αναπαράστασης ουροπαθογόνου στελέχους UPEC σε περιπτώσεις οξείας κυστίτιδας, χρόνιας κυστίτιδας και σχηματισμού ενδοκυτταρικών αποικιών (IBC). Ο σχηματισμός αποικίας ξεκινά όταν ο μικροοργανισμός προσκολλάται στα κορυφαία επιφανειακά κύτταρα του ουροθηλίου μέσω ινιδίων τύπου 1. Στη συνέχεια, οι μικροοργανισμοί ενσωματώνονται και εισέρχονται στο κυτταρόπλασμα, αναπαράγονται και δημιουργούν ενδοκυτταρικές αποικίες (IBC). Ως αντίδραση του ξενιστή στη φλεγμονή, το ουροθήλιο αποφολιδώνεται οδηγώντας στην απελευθέρωση των αποικιών και την

επαναδημιουργία τους σε άλλα κύτταρα ακολουθώντας τα ίδια βήματα. Ορισμένες IBC μπορεί να εξελιχθούν σε αδρανείς (δημιουργώντας μια αδρανή δεξαμενή μικροοργανισμών), που δεν είναι μεταβολικά ενεργείς και δεν προάγουν αξιοσημείωτη φλεγμονώδη απόκριση (Hannan et al., 2012).

Με την είσοδό τους στο ενδοκυτταρικό τμήμα, τα στελέχη UPEC αναπτύσσονται και πολλαπλασιάζονται γρήγορα, δημιουργώντας συναθροίσεις μικροοργανισμών (πρώιμη φάση ενδοκυτταρικής αποικίας IBC) (Anderson et al., 2004a,b; Justice et al., 2004). Καθώς αναπτύσσονται, ο κάθε μικροοργανισμός διατηρεί το τυπικό σχήμα του (περίπου 3μm) και όλοι μαζί σχηματίζουν ένα χαλαρό σύμπλεγμα, τυχαία προσανατολισμένο εντός του κυτταροπλάσματος του κυττάρου ξενιστή. Ύστερα από 6-8 ώρες ανάπτυξης, οι πρώιμες αποικίες εμφανίζουν μείωση του ρυθμού μικροβιακής ανάπτυξης, αύξηση του ρυθμού διπλασιασμού σε πάνω από 60 λεπτά, σημαντική βράχυνση μορφολογίας μικροοργανισμών (περίπου 0.7μm) και φαινοτυπική αλλαγή, ώστε να μοιάζουν με το βιοφίλμ της κοινότητας (Justice et al., 2004). Ουροθηλιακά κύτταρα με «ενσωματωμένους» μικροοργανισμούς έχουν ανιχνευτεί στο 22% δειγμάτων ούρων ασθενών με λοίμωξη ουροποιητικού από *E. coli* (Rosen et al., 2007). Ακόμη, απομονωθέντα στελέχη UPEC από κύτταρα με αποικίες IBC ταυτοποιήθηκαν ως ικανά να μολύνουν ποντίκια πειραματόζωα και να δημιουργήσουν εκ νέου IBC (Garofalo et al., 2007).

Το βιοφίλμ λειτουργεί ως ασπίδα για τους μικροοργανισμούς έναντι σε αντιμικροβιακούς παράγοντες και την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή (Donlan and Costerton, 2002). Ο βραδύτερος ρυθμός ανάπτυξης των μικροοργανισμών με τις σχετικές αλλαγές φυσιολογίας και μορφολογίας, η έκφραση παραγόντων που αναστέλλουν την δραστηριότητα αντιμικροβιακών παραγόντων και η αδυναμία των αντιμικροβιακών παραγόντων να εισέλθουν εντός του βιοφίλμ, αυξάνουν την προστασία των μικροοργανισμών εντός του βιοφίλμ (Anderson et al., 2004a,b).

Παρόμοια προστασία παρατηρείται και έναντι των ουδετερόφιλων, καθιστώντας αδύνατη την αποτελεσματική είσοδό τους εντός των IBC και την φαγοκυττάρωση. Σε πειραματόζωα, μικροοργανισμοί που βρίσκονται στα περιφερικά άκρα μιας αποικίας IBC σταδιακά απελευθερώνονται, διαφοροποιούνται στην τυπική τους μορφή, αποκτούν κινητικότητα και τελικά εξέρχονται από το κύτταρο ξενιστή εντός του αυλού της ουροδόχου κύστης (ροή μικροοργανισμών) (Mulvey et al., 2001). Εντός 24 ωρών από την επώασή τους, οι μικροοργανισμοί αυξάνονται σε μήκος, ως πάνω από 70μm (Justice et al., 2004). Η ανάπτυξή τους αυτή ίσως βοηθάει στη διαφυγή

τους από την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή. Επιπρόσθετα, σε μεγάλο ποσοστό στελεχών UPEC που απομονώθηκαν από γυναίκες με οξεία, μη επιπλεγμένη ή υποτροπιάζουσες κυστίτιδες, έχει παρατηρηθεί κίνηση μικροοργανισμών μέσω μαστιγίων (πιο επιμήκεις δομές), που ίσως συμβάλλει στην προσκολλητική ικανότητα και τη διασπορά τους κατά την επεξεργασία του βιοφίλμ (Nakamura et al., 2016; Wright et al., 2005).

Οι μικροοργανισμοί που διαφεύγουν του αρχικού κυττάρου-ξενιστή μπορούν να προσκολληθούν και να εισβάλλουν εκ νέου σε επιθηλιακά κύτταρα, οδηγώντας σε περαιτέρω σχηματισμό αποικιών IBC. Κατόπιν πολλών κύκλων πολλαπλασιασμού, οι μικροοργανισμοί αυτοί εμφανίζουν πτώση του ρυθμού αναπαραγωγής τους μετά από κάποιες μέρες. Σε πειραματόζωα, οι μικροοργανισμοί μπορεί να παραμείνουν σε αδράνεια στις ενδοκυττάριας αποικίες IBC για κάποιο χρονικό διάστημα και να αναζωπυρωθούν οδηγώντας σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού (Anderson et al., 2004a,b). Πράγματι, σε ποντίκια με λοίμωξη ουροποιητικού, παρατηρούνται στείρες καλλιέργειες ούρων με ταυτόχρονη συνύπαρξη μεγάλου αριθμού ζωντανών στελεχών UPEC εντός του ιστού της ουροδόχου κύστης (Mulvey et al., 2001), υποδηλώνοντας πως οι αποικίες IBC ίσως αποτελούν ενδιάμεσο στάδιο στην εγκατάσταση στελεχών UPEC στην ουροδόχο κύστη. Με τη διαδικασία της αποφολίδωσης των επιφανειακών ουροθηλιακών κυττάρων, εκτίθενται τα υποκείμενα μεταβατικά κύτταρα. Σε αντίθεση με τα κυτταροπλασματικά συσσωματώματα UPEC ως τμήματα των αποικιών IBC, η έκθεση των μεταβατικών κυττάρων σε στελέχη UPEC έχει ως αποτέλεσμα στη σύνδεση 2 με 4 μικροοργανισμών συνδεδεμένων στην κυτταρική μεμβράνη κάθε μεταβατικού κυττάρου (Justice et al., 2004). Τα στελέχη UPEC παραμένουν αδρανή ενδοκυτταρίως, με αποτέλεσμα τέτοια μεταβατικά κύτταρα να αποκαλούνται ως αδρανείς ενδοκυττάριας δεξαμενές μικροοργανισμών (QIRs) (Mysorekar and Hultgren, 2006). Ωστόσο, η χημική διαταραχή του ουροθηλίου προς διαφοροποίηση των κυττάρων, οδηγεί σε εκ νέου ανάδυση των στελεχών UPEC από τις QIRs, οδηγώντας σε ταχύ ρυθμό ανάπτυξης μικροοργανισμών. Από τα δεδομένα αυτά, συμπεραίνεται πως ίσως οι αδρανείς μορφές UPEC (IBC και QIRs) μπορεί να συμβάλλουν στην εμφάνιση υποτροπιάζουσων ουρολοιμώξεων σε άτομα επιρρεπή σε αυτές, κατά τη διαφοροποίηση των μεταβατικών κυττάρων.

7. Αλλαγές στους αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή

7.1 Απόφραξη

Η απόφραξη της ροής των ούρων σε κάθε ανατομικό επίπεδο (είτε λόγω ανατομικών ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος είτε λόγω αυξημένων πιέσεων) αποτελεί σημαντικό παράγοντα που καθιστά ευάλωτο τον ξενιστή σε ουρολοιμώξεις. Η απόφραξη αναστέλλει τη φυσιολογική ροή των ούρων και η προκαλούμενη στάση ούρων θέτει σε κίνδυνο τους αμυντικούς μηχανισμούς νεφρών και ουροδόχου κύστης, συμβάλλοντας στον πολλαπλασιασμό των μικροοργανισμών στα ούρα και στην αύξηση της προσκολλητικής τους ικανότητας στα ουροθηλιακά κύτταρα. Σε πειραματόζωα με αιματογενούς προέλευσης πυελονεφρίτιδα, ο νεφρός είναι σχετικά ανθεκτικός σε λοίμωξη ουροποιητικού, εκτός περιπτώσεων απολίνωσης του σύστοιχου ουρητήρα. Σε αυτή την περίπτωση, μολύνεται μόνο ο αποφραγμένος νεφρός (Beeson and Guze, 1956). Τα κλινικά δεδομένα ενισχύουν τον επιβαρυντικό ρόλο της απόφραξης στην παθογένεση λοιμώξεων ουροποιητικού και στην κλινική σοβαρότητα της φλεγμονής. Απλά επεισόδια κυστίτιδας ή πυελονεφρίτιδας μπορεί να θεωρηθούν απειλητικά για τη ζωή, παρουσία απόφραξης. Παρόλο που η παρουσία απόφραξης αυξάνει και την κλινική σοβαρότητα της λοίμωξης, δεν μπορεί να θεωρηθεί ως προδιαθεσικός παράγοντας, δεδομένου πως άντρες με μεγάλο υπολειπόμενο όγκο ούρησης (PVR) μπορεί να παραμείνουν χωρίς φλεγμονή για πολλά έτη.

7.2 Κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (ΚΟΠ)

Η συσχέτιση της κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης με τις λοιμώξεις ουροποιητικού, το σχηματισμό νεφρικών ουλών και τη μείωση του νεφρικού παρεγχύματος περιεγράφηκε αρχικά από τους Hodson and Edwards (1960). Παιδιά με ΚΟΠ μεγάλου βαθμού και ουρολοιμώξεις συνήθως οδηγούνται σε προοδευτική νεφρική βλάβη, νεφρικές ουλές, πρωτεϊνουρία και νεφρική ανεπάρκεια. Τα άτομα με μικρότερου βαθμού ΚΟΠ συνήθως βελτιώνονται ή αναρρώνουν πλήρως χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση ή μετά από αγωγή για λοίμωξη ουροποιητικού. Σε ενήλικες, η παρουσία ΚΟΠ δεν φαίνεται να οδηγεί σε μείωση νεφρικής λειτουργίας, εκτός από τις περιπτώσεις συνύπαρξης υψηλών πιέσεων, στάσης ούρων ή λοιμώξεων ουροποιητικού.

7.3 Συννοσηρότητα

Έχει παρατηρηθεί υψηλή συχνότητα εμφάνισης νεφρικών ουλών σε ασθενείς με υποκείμενες παθήσεις που προκαλούν χρόνια διάμεση νεφρίτιδα, με την πλειοψηφία

αυτών να προκαλούν πρωτοπαθή νεφρική σωληναριακή βλάβη. Παραδείγματα τέτοιων παθήσεων αποτελούν ο σακχαρώδης διαβήτης, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η νεφρασβέσωση ενηλίκων, η υπερφωσφαταιμία, η υποκαλαιμία, η χρήση αναλγητικών, η νεφροπάθεια από χρήση σουλφοναμίδων, η υπερουριχαιμία, η δηλητηρίαση από βαρέα μέταλλα και η αύξηση της ηλικίας (Freedman, 1979).

7.4 Σακχαρώδης διαβήτης

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ασυμπτωματικής μικροβιουρίας και συμπτωματικών ουρολοιμώξεων σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη, αλλά όχι σημαντική αύξηση σε άντρες με σακχαρώδη διαβήτη (Forland et al., 1977; Meiland et al., 2002; Ooi et al., 1974; Vejlsgaard, 1973). Παράγοντες που συμβάλλουν σε αυξημένη συχνότητα αποτελούν η ατελής κένωση ουροδόχου κύστης, η κακή ρύθμιση γλυκόζης και η εξασθενημένη ανοσοαπόκριση (Boyko et al., 2005).

Η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη φαίνεται να προδιαθέτει τους ασθενείς σε πιο σοβαρές μορφές λοίμωξης. Η συχνή χρήση αντιβιοτικών για την αντιμετώπιση ασυμπτωματικής μικροβιουρίας και συμπτωματικών ουρολοιμώξεων σακχαροδιαβητικών ασθενών οδηγεί σε υψηλότερη συχνότητα ανθεκτικών στελεχών [ESBL(+) εντεροβακτηριδίων, εντεροβακτηριδίων ανθεκτικών σε καρβαπενέμες και εντερόκκοκων ανθεκτικών σε βανκομυκίνη (VRE)]. Η συσχέτιση κινδύνου εμφάνισης ουρολοίμωξης και γλυκοζουρίας έχει μελετηθεί από πολλές μελέτες, ωστόσο χωρίς αποδεικτικά δεδομένα (Johnsson et al., 2013; Rizzi and Trevisan, 2016). Σε μελέτη με χρήση αντισωμάτων μικροοργανισμών για τον εντοπισμό του τόπου φλεγμονής, φάνηκε πως περίπου στο 80% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και λοίμωξη ουροποιητικού, υπήρξε συμμετοχή του ανώτερου ουροποιητικού (Forland et al., 1977). Η αύξηση της ανοσολογικής απόκρισης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και μικροβιουρία υποδηλώνει τη συμμετοχή του νεφρικού παρεγχύματος και δυνητική αύξηση θνητότητας.

Η μόλυνση του ουροποιητικού συστήματος μπορεί να οφείλεται συχνά σε άτυπους οργανισμούς όπως οι ζυμομύκητες, οδηγώντας σε λοίμωξη του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος και σημαντικά επακόλουθα όπως την εμφυσηματώδη πυελονεφρίτιδα, τη θηλώδη νέκρωση, το σχηματισμό περινεφρικού αποστήματος ή την επέκταση της φλεγμονής (Stapleton, 2002; Wheat, 1980).

7.5 Νέκρωση των νεφρικών θηλών

Η επίδραση της φλεγμονής στην νέκρωση νεφρικών θηλών (RPN) είναι αμφιλεγόμενη. Πολλοί προδιαθεσικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με τη νέκρωση νεφρικών θηλών και κυρίως ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρήση αναλγητικών, η δρεπανοκυτταρική αναιμία και η παρουσία απόφραξης.

7.6 Ιός επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV)

Οι λοιμώξεις ουροποιητικού έχουν πέντε φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης σε οροθετικά άτομα συγκριτικά με ομάδα ελέγχου (Schonwald et., 1999). Σε οροθετικούς ασθενείς, στελέχη *Acinetobacter* και *Salmonella* εμφανίζονται σε υψηλότερα ποσοστά. Οι ασθενείς με AIDS (παρουσία ευκαιριακής λοίμωξης ή/και αριθμός CD4 <200 κύτταρα/mm³) διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων από άτυπους μικροοργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των μυκήτων (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans* και άλλων ενδημικών μυκήτων όπως το ιστόπλασμα), των μυκοβακτηριδίων (φυματιώδη και μη) και των ιών (κυτταρομεγαλοϊοί και αδενοϊοί). Για την πρόληψη πνευμονίας από *Pneumocystis*, οι ασθενείς με αριθμό CD4 μικρότερο από 200 κύτταρα/mm³ λαμβάνουν συνήθως χημειοπροφύλαξη, συχνά με τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη TMP-SMX (μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης ουρολοιμώξεως), εκτός περιπτώσεων αλλεργίας σε σουλφοναμίδες ή έλλειψης G6PD.

Άλλες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος

7.7 Μεταμόσχευση νεφρού

Οι λοιμώξεις ουροποιητικού εμφανίζονται ως οι συχνότερες λοιμώξεις σε μεταμοσχευμένους ασθενείς νεφρού, με το ένα τρίτο αυτών να εμφανίζουν τουλάχιστον ένα περιστατικό μετά την χειρουργική επέμβαση και έτσι να αποτελούν δυνητικό παράγοντα κινδύνου για πτωχότερα αποτελέσματα (Golebiewska et al., 2011). Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν υψηλότερη πιθανότητα μόλυνσης από ανθεκτικούς μικροοργανισμούς και είναι επιρρεπείς σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού, πιθανά λόγω αποικισμού εντός της ουροποιητικής οδού (Hollyer and Ison, 2017). Παράγοντες κινδύνου για υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις αποτελούν η εκτεταμένη ανοσοκαταστολή μετά από οξεία απόρριψη του μοσχεύματος, το γυναικείο

φύλο, η προχωρημένη ηλικία των ασθενών, η παρουσία καθετήρα για μεγάλο χρονικό διάστημα και το πτωματικό μόσχευμα (Wu et al., 2016).

7.8 Κακώσεις νωτιαίου μυελού με αυξημένη ενδοκυστική πίεση

Αδιαμφισβήτητα, μεταξύ των ασθενών με μικροβιουρία, οι ασθενείς με κακώσεις του νωτιαίου μυελού εμφανίζουν το μεγαλύτερο ποσοστό βαρύτητας και νοσηρότητας ουρολοιμώξεων. Για την πλειοψηφία των ασθενών αυτών, απαιτείται η χρήση καθετήρα νωρίς μετά τον τραυματισμό τους λόγω υπερδραστικής ή υπολειτουργικής ουροδόχου κύστης και μεγάλος αριθμός αυτών εμφανίζει διάταση ουρητήρων, υδρονέφρωση, παλινδρόμηση και νεφρολιθίαση. Η νοσηρότητα και θνησιμότητα αυτής της ομάδας ασθενών έχει μειωθεί λόγω της προόδου στους τομείς μικροβιολογίας και ουροδυναμικής.

8. Διάγνωση-αξιολόγηση

Η διαδικασία διάγνωσης μιας λοίμωξης ουροποιητικού βασίζεται στη λήψη λεπτομερούς ιστορικού με ειδική έμφαση στα σημεία και συμπτώματα από το ουροποιητικό και στη διερεύνηση παραγόντων κινδύνου λοίμωξης. Η κλινική εξέταση, παρότι απαραίτητη, δεν είναι πάντα καθοριστικής σημασίας. Η διάγνωση μιας λοίμωξης ουροποιητικού εξαρτάται από τη σωστή λήψη δείγματος ούρων και αναλόγως του ιστορικού, μερικές φορές απαιτούνται περαιτέρω εξετάσεις.

8.1 Σημεία και συμπτώματα

Τυπικά συμπτώματα κυστίτιδας (φλεγμονής της ουροδόχου κύστης) αποτελούν η δυσουρία, η συχνουρία ή/και η επιτακτικότητα ενώ μπορεί να συνυπάρχουν υπερηβικό άλγος, αιματουρία και πυρετός. Τυπικά συμπτώματα πυελονεφρίτιδας αποτελούν ο πυρετός (με ή χωρίς ρίγος), το άλγος νεφρικής-πλευρικής χώρας και η ευαισθησία της πλευροδιαφραγματικής γωνίας κατά την ψηλάφηση ενώ μπορεί να συνυπάρχουν ναυτία, έμετος και γενική καταβολή δυνάμεων- κακουχία. Οι επιπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού μπορεί να εμφανιστούν με διαφορετικά σημεία και συμπτώματα. Σε περίπτωση που οι ασθενείς αναφέρουν αποβολή αέρα (πνευματουρία) ή εντερικού περιεχομένου από τα ούρα, τίθεται η υποψία κυστεοεντερικού ή κυστεοκολπικού συριγγίου. Σε περιστατικά νεφρικών ή περινεφρικών αποστημάτων, εμφανίζεται εμμένων πυρετός, ευαισθησία και άλγος νεφρικής χώρας. Παρουσία ξένου σώματος (καθετήρα), μπορεί να παρουσιαστεί ασυμπτωματική μικροβιουρία, αλλά σε εμφάνιση εμπυρέτου τίθεται η υποψία ταχέως εξελισσόμενης μικροβιαίμιας, δυνητικά απειλητικής για τη ζωή. Η διάγνωση λοιμώξεων ουροποιητικού σε γηριατρικό πληθυσμό παραμένει σημαντική πρόκληση για το ιατρικό προσωπικό.

Εκτός από την έμφαση στη συμπτωματολογία, στο ιατρικό ιστορικό θα πρέπει να αναλυθούν λεπτομερώς η παρουσία πρόσφατων λοιμώξεων (ουρολογικών και μη), η χρήση αντιβιοτικής αγωγής, η παρουσία υποκείμενων νοσημάτων που μπορεί να αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για λοιμώξεις, οι πρόσφατες νοσηλείες, τυχόν γνωστές ανατομικές ανωμαλίες ουροποιητικού συστήματος, το ιστορικό προηγούμενων επεμβάσεων στο ουροποιητικό/το αναπαραγωγικό σύστημα και τη σπονδυλική στήλη, το οικογενειακό ιστορικό, το ιστορικό λοιμώξεων ουροποιητικού κατά την παιδική ηλικία, το σεξουαλικό ιστορικό και η φαρμακευτική αγωγή.

Στη διαφορική διάγνωση των ουρολοιμώξεων, θα πρέπει να εκτιμηθούν λειτουργικές διαταραχές που δεν προκαλούνται από μικροοργανισμούς και θα οδηγήσουν σε μη βελτίωση από τη χρήση αντιβιοτικών (π.χ. διάμεση κυστίτιδα, σύνδρομο πυελικού άλγους, αιματουρία, σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση). Για παράδειγμα, σε περίπτωση επώδυνου πυελικού άλγους, η συμπτωματολογία είναι παρόμοια ουρολοίμωξης και πολλοί ασθενείς λαμβάνουν συχνά αντιβιοτική αγωγή ανά διαστήματα, παρά την απουσία θετικής καλλιέργειας.

Ακόμη, η κολπίτιδα χαρακτηρίζεται από δυσουρικά και κολπικά ενοχλήματα με σταδιακή επιδείνωση (συχνή παρουσία δύσοσμων κολπικών εκκρίσεων και πολλαπλοί ή καινούριος σεξουαλικός σύντροφος από το ιστορικό) ενώ δεν παρατηρούνται συχνουρία, επιτακτικότητα, αιματουρία και υπερηβικό άλγος. Κατά την κλινική εξέταση, διαπιστώνεται η παρουσία κολπικών εκκρίσεων και κατά την εξέταση του κολπικού υγρού ανευρίσκονται αντιφλεγμονώδη κύτταρα. Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται λοιμώξεις από ιό του απλού έρπητα, γονόκοκκο, χλαμύδια, τριχομονάδα και ζυμομύκητες.

Τέλος, σε περίπτωση ουρηθρίτιδας εμφανίζεται δυσουρία συχνά με σταδιακή έναρξη που σχετίζεται με ιστορικό εκκρίσεων και καινούριου ή πολλαπλών σεξουαλικών συντρόφων. Η συχνουρία και η επιτακτικότητα μπορεί να συνυπάρχουν αλλά σε μικρότερη ένταση συγκριτικά με τις περιπτώσεις κυστίτιδας, ενώ πυρετός και ρίγος απουσιάζουν. Στους άνδρες, χαρακτηριστικά εμφανίζεται ουρηθρικό έκκριμα με αντιφλεγμονώδη κύτταρα ή αρχική πυουρία. Στα συχνότερα αίτια ουρηθρίτιδας περιλαμβάνονται οι *Neisseria gonorrhoeae*, τα χλαμύδια, ο ιός του απλού έρπητα και η τριχομονάδα. Κατάλληλες καλλιέργειες υγρών και ανοσολογικοί έλεγχοι είναι ενδεδειγμένοι. Δυσουρία μπορεί να προκληθεί ακόμη από κάκωση ουρήθρας κατά τη σεξουαλική επαφή, από χημικές ουσίες και αλλεργίες. Το ιστορικό κάκωσης ή έκθεσης σε χημικές ουσίες με απουσία εκκρίσεων ή πυουρίας είναι συχνό.

Γενικότερα, σε περιστατικά ανώδυνης μακροσκοπικής αιματουρίας ή μικροσκοπικής αιματουρίας με αρνητικές καλλιέργειες, θα πρέπει να τίθεται η υποψία κακοήθειας ουροποιητικού συστήματος και να γίνεται διερεύνηση της αιματουρίας.

Η κλινική εξέταση θα πρέπει να εστιαστεί στην κοιλιακή χώρα και την περιοχή της πυέλου. Κατά την εξέταση της υπερηβικής χώρας, η διάταση της ουροδόχου κύστης μπορεί να γίνει αντιληπτή, συχνά ως δείκτης αυξημένου υπολειπόμενου όγκου ούρησης. Η παρουσία ή απουσία ευαισθησίας της πλευροδιαφραγματικής γωνίας

πρέπει να εκτιμηθεί, ειδικά σε υψηλή υποψία πυελονεφρίτιδας. Κατά την εξέταση της πύελου γυναικών, θα πρέπει να εκτιμηθεί η παρουσία κολπικών εκκρίσεων. Κατά την επισκόπηση και ψηλάφηση της περιοχής της ουρήθρας, μπορεί να ανευρεθεί κυστικό μόρφωμα που να αντιστοιχεί σε εκκόλπωμα ουρήθρας ή φλεγμονή των αδένων του Skene (κατά την άμεση ψηλάφηση του κυστικού μορφώματος μπορεί να υπάρχει αυξημένη ευαισθησία ή εκροή υγρού από αυτό). Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, πρέπει να εκτιμηθεί προσεκτικά η επάρκεια του κολπικού επιθηλίου καθώς μπορεί να υπάρχει βαθμός ατροφίας του, ενδεικτικός χαμηλών επιπέδων οιστρογόνων, κατάσταση που προδιαθέτει για την εμφάνιση λοίμωξης ουροποιητικού. Ακόμη, θα πρέπει να εκτιμηθεί τυχόν πρόπτωση πυελικών οργάνων, καθώς οδηγεί σε ατελή κένωση της ουροδόχου κύστης και μπορεί να συσχετιστεί με λοίμωξη ουροποιητικού. Σε άνδρες, η εκτίμηση του προστάτη γίνεται μέσω της δακτυλικής εξέτασης. Η νευρολογική εξέταση της πυελικής περιοχής συμβάλλει στην εκτίμηση αισθητικότητας.

8.2 Εργαστηριακά ευρήματα -Διάγνωση με εκτίμηση των ούρων

8.2.1 Συλλογή ούρων

Η διάγνωση μιας λοίμωξης ουροποιητικού βασίζεται στη σωστή συλλογή δείγματος ούρων με ακόλουθη μικροσκοπική εξέταση ούρων και καλλιέργεια ούρων. Η αποφυγή μικροβιακής επιμόλυνσης κατά τη συλλογή ούρων αυξάνει την ειδικότητα και μειώνει τα ποσοστά ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της γενικής και της καλλιέργειας ούρων. Ο καθαρισμός της περιοχής πριν τη συλλογή δείγματος ούρων (από τη μεσότητα της ούρησης) είναι κοινά αποδεκτός παγκοσμίως, παρόλο που μελέτες δεν έχουν δείξει σαφές όφελος από αυτόν.

Πριν τη συλλογή ούρων, η βάλανος πρέπει να καθαριστεί με σαπούνι (άμεσα σε άνδρες με περιτομή, μετά την αποκάλυψή της σε άνδρες χωρίς περιτομή) πριν τη συλλογή δείγματος ούρων (από τη μεσότητα ούρησης) σε αποστειρωμένο ουροσυλλέκτη.

Σε γυναίκες, η επιμόλυνση του δείγματος ούρων από μικροοργανισμούς του κόλπου και λευκοκύτταρα είναι συχνή, ιδιαίτερα σε δυσκολία διαχωρισμών των μεγάλων χειλέων του αιδοίου, επομένως συνιστάται ο διαχωρισμός των χειλέων, ο καθαρισμός της περιουρηθρικής περιοχής με σαπούνι και η συλλογή δείγματος ούρων. Η επιμόλυνση είναι εμφανής από την παρουσία κολπικών επιθηλιακών κυττάρων και γαλακτοβακίλλων στη μικροσκοπική εξέταση ούρων και το ποσοστό επιμόλυνσης

αυξάνεται σε περιπτώσεις αυξημένου δείκτη BMI, σημαντικής κολπικής ατροφίας, αδυναμίας διατήρησης σταθερού σωματικού βάρους και μειωμένης χειρωνακτικής επιδεξιότητας. Η παρουσία ενδοκοιλιακού πεσσού αυξάνει επίσης την πιθανότητα λήψης επιμολυσμένου δείγματος και σε αυτές τις περιπτώσεις η συλλογή δείγματος μετά καθετηριασμό της ουρήθρας είναι προτιμητέα.

Το δοχείο συλλογής των ούρων μπορεί να καθορίσει την αξιοπιστία του δείγματος. Σε ορισμένες περιπτώσεις η συλλογή δείγματος ούρων γίνεται από την πάνα ή μη αποστειρωμένο ουροσυλλέκτη, ειδικά σε περιπτώσεις επειγόντων περιστατικών ή κατά την τακτική επίσκεψη σε γενικό ιατρό ή γυναικολόγο. Τα αποτελέσματα εξετάσεων τέτοιων δειγμάτων θα πρέπει μην εκτιμώνται, ωστόσο συχνά βάσει αυτών, χορηγείται φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς, ανεξαρτήτως συμπτωματολογίας. Σε περίπτωση υποψίας ουρολοίμωξης σε ασθενή που φέρει καθετήρα Foley, θα πρέπει να αφαιρεθεί ο καθετήρας και να τοποθετηθεί νέος σε αποστειρωμένο περιβάλλον για να ληφθεί δείγμα ούρων που θα είναι αντιπροσωπευτικό των μικροοργανισμών που βρίσκονται στα ούρα και όχι αυτών που έχουν αποικίσει τον καθετήρα. Παρομοίως, σε περίπτωση στομίας, το δείγμα ούρων θα πρέπει να ληφθεί απευθείας από την στομία με καθετηριασμό της, και όχι από το σάκο συλλογής.

Ο καθετηριασμός για τη συλλογή ούρων παρέχει μεγαλύτερη ακρίβεια στα αποτελέσματα εξετάσεων συγκριτικά με το δείγμα φυσιολογικής ούρησης, όμως κρίνεται αναγκαίος σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, ως επεμβατική πράξη. Παραδείγματα περιπτώσεων αποτελούν η σαφής επιμόλυνση δείγματος (π.χ. πολλαπλά πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα), η παρουσία πεσσού, η αδυναμία ασθενούς για τη σωστή μέθοδο συλλογής ούρων ή η αδυναμία ούρησης γενικά. Παρόλο που απαιτεί λίγο παραπάνω χρόνο, ο καθετηριασμός (με χαμηλό κίνδυνο ιατρογενούς λοίμωξης), είναι καθοριστικής σημασίας για τη συλλογή σωστού δείγματος ούρων και τη θεραπευτική αντιμετώπιση, ειδικά σε ασθενείς με αμφίβολη συμπτωματολογία λοίμωξης ουροποιητικού. Όντως, σε μελέτη εκτίμησης της χρησιμότητας δειγμάτων κατόπιν καθετηριασμού σε ασθενείς με αμφίβολη συμπτωματολογία λοίμωξης ουροποιητικού, η χρήση του καθετηριασμού οδήγησε σε μείωση πάνω από 50% του ποσοστού που έλαβαν αντιβιοτική αγωγή βάσει θετικής καλλιέργειας ούρων (Aisen et al., 2018).

Η υπερηβική παρακέντηση παρέχει αποτελέσματα μεγαλύτερης ακρίβειας, αλλά καθώς σχετίζεται με μεγαλύτερο βαθμό νοσηρότητας, η χρήση της περιορίζεται σε ασθενείς που δεν μπορούν να ουρήσουν κατ'επίκληση, όπως οι ασθενείς με

κακώσεις νωτιαίου μυελού. Ωστόσο ακόμη και σε αυτούς τους ασθενείς ο καθετηριασμός ουρήθρας συχνά προτιμάται από την αναρρόφηση ούρων υπερηβικά. Δείγμα που λαμβάνεται υπερηβικά είναι ενδεικτικό των μικροοργανισμών των ούρων εντός της ουροδόχου κύστης, χωρίς την πρόσμιξη μικροοργανισμών της ουρήθρας.

Η αποτελεσματικότητα της υπερηβικής αναρρόφησης ούρων βασίζεται σε βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη διάγνωση λοιμώξεων ουροποιητικού σε νεογνά και νεαρά παιδιά. Σε οδηγίες της Αμερικανικής Παιδιατρικής Ακαδημίας (1999), υπήρχε ισχυρή σύσταση λήψης καλλιέργειας ούρων δια της υπερηβικής αναρρόφησης ή παρακέντησης σε ασθενή νεογνά για την έναρξη εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής. Λόγω του υψηλού ποσοστού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων από τη συλλογή ούρων με σακουλάκι, η υπερηβική αναρρόφηση ούρων θεωρήθηκε ως η μέθοδος εκλογής. Παρόμοιες πρακτικές τεχνικές τέθηκαν από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως κατευθυντήριες οδηγίες λήψης δείγματος ούρων σε παιδιά (Long and Vince, 2007). Τα συμπεράσματα αυτά δύνανται να επεκταθούν για την αντιμετώπιση ουρολοιμώξεων σε ενήλικες ασθενείς, ειδικά σε περιπτώσεις που δεν μπορούν να δώσουν δείγμα ούρων με τις σωστές οδηγίες ή υπάρχει δυσκολία καθετηριασμού.

Με την περαιτέρω διερεύνηση του μικροβιώματος του ουροποιητικού συστήματος, διενεργήθηκαν επιπλέον μελέτες για την εκτίμηση των δειγμάτων ούρων μετά υπερηβικής αναρρόφησης. Σε μια από τις μελέτες αυτές, σκοπός ήταν η λήψη δείγματος ούρων από την ουροδόχο κύστης γυναικών χωρίς γνωστή λοίμωξη ουροποιητικού, χωρίς επιμόλυνση από άλλες περιοχές (π.χ. κόλπο, έντερο, δέρμα) (Wolfe et al., 2012). Για τον έλεγχο πιθανής επιμόλυνσης, έγινε έλεγχος των δειγμάτων αυτών συγκριτικά με επιχρίσματα ελέγχου των άλλων περιοχών, δείγματα από βελόνες που χρησιμοποιήθηκαν υπερηβικά (διαπέρασαν το δέρμα, αλλά όχι την ουροδόχο κύστη), δείγματα μεσότητας ούρησης και δείγματα μετά καθετηριασμού ουρήθρας. Η μικροβιακή χλωρίδα από τα δείγματα υπερηβικής αναρρόφησης ήταν παρόμοια με αυτή των δειγμάτων καθετηριασμού ουρήθρας, ενώ αντίθετα, τα δείγματα φυσικής οδού ούρησης περιείχαν μικροοργανισμούς παρόμοιους με τα δείγματα από κολπικά επιχρίσματα. Με τη μελέτη αυτή, επιβεβαιώθηκε η παρουσία μη παθογόνων μικροοργανισμών στα ούρα, οι οποίοι θεωρήθηκαν ως τμήμα του μικροβιώματος αλλά διαπιστώθηκε πως η μικροβιακή χλωρίδα της ουροδόχου κύστης ήταν παρόμοια σε περιπτώσεις υπερηβικής αναρρόφησης και καθετηριασμού ουρήθρας. Λόγω αυτού του συμπεράσματος, η υπερηβική αναρρόφηση παραμένει δυνητική επιλογή για τη λήψη δειγμάτων (χωρίς επιμόλυνση), ωστόσο κάθε ασθενής θα πρέπει να εκτιμηθεί

ξεχωριστά για να καθοριστεί αν θα χρησιμοποιηθεί αυτή η μέθοδος έναντι του καθετηριασμού ουρήθρας.

8.2.2 Εξέταση των δειγμάτων ούρων

Ορισμένα συστατικά ενός δείγματος ούρων είναι ενδεικτικά μιας λοίμωξης ουροποιητικού. Η λευκοκυτταρική εστεράση παράγεται από τον καταβολισμό λευκοκυττάρων στα ούρα και είναι ενδεικτική πυουρίας, αλλά όχι ειδική για την παρουσία μικροοργανισμών. Η παρουσία λευκοκυττάρων και λευκοκυτταρικής εστεράσης στα ούρα είναι συχνή σε ούρα γυναικών με επιμόλυνση από τον κόλπο. Η παρουσία νιτρωδών οφείλεται στον καταβολισμό νιτρικών μέσω της νιτρικής αναγωγής διάφορων μικροοργανισμών. Καθώς δεν παράγουν όλοι οι μικροοργανισμοί νιτρώδη, η απουσία αυτών δεν σημαίνει πως δεν υπάρχουν μικροοργανισμοί. Όλα τα εντεροβακτηριοειδή παράγουν νιτρώδη συμπεριλαμβανομένων των *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Morganella*, και *Salmonella*. Όλοι οι Gram(+) μικροοργανισμοί και οι ψευδομονάδες δεν παράγουν νιτρώδη (π.χ. *Pseudomonas* και *Acinetobacter*). Ακόμη, ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να αφορούν ασθενείς με δίαιτα χαμηλή σε νιτρικά. Επομένως, η παρουσία νιτρωδών εμφανίζει υψηλή ειδικότητα αλλά πολύ χαμηλή ευαισθησία. Η ταυτόχρονη παρουσία λευκοκυτταρικής εστεράσης και νιτρωδών θεωρείται πιο αξιόπιστη, ειδικά σε τιμές >100.000 CFU/ml. Τα ούρα μπορεί να έχουν θολερή όψη σε περίπτωση πυουρίας αλλά και σε περιπτώσεις κατακρήμνισης κρυστάλλων φωσφορικών αλάτων σε αλκαλικά ή πυκνά ούρα.

Ιδανικά, ένα δείγμα ούρων θα πρέπει να αξιολογηθεί συνεκτιμώντας το χρόνο δειγματοληψίας. Αν παραμείνει χωρίς ανάλυση για παρατεταμένο διάστημα, τα ούρα μπορεί να γίνουν αλκαλικά και επομένως να περιέχουν μικροοργανισμούς ή αιμολυμένα ερυθροκύτταρα. Αν δεν αναλυθεί εντός λίγων ωρών, το δείγμα θα πρέπει να αποθηκευτεί σε ψυγείο, ειδικά αν δεν είναι σε δοχείο συλλογής με μέσο συντήρησης. Η ενυδάτωση μπορεί ακόμα να οδηγήσει σε αραίωση συγκεκριμένων συστατικών.

8.2.3 Στικ ούρων

Τα στικ ούρων, ταινίες αντιδραστηρίων χημικά εμποτισμένες, συχνά χρησιμοποιούνται σε ιατρεία ή κλινικές ή από ασθενείς με συμπτώματα λοίμωξης ουροποιητικού στην οικία τους. Παρόλο που θεωρητικά συμβάλλουν στον αποκλεισμό μιας λοίμωξης ουροποιητικού, κάθε παράμετρος εμφανίζει ψευδώς θετικά και ψευδώς

αρνητικά αποτελέσματα, με αποτέλεσμα να μην θεωρούνται τόσο αξιόπιστα για την επιβεβαίωση ύπαρξης λοίμωξης ουροποιητικού. Ωστόσο, σε ασθενείς με συμπτωματολογία αρκετά ύποπτη λοίμωξης ουροποιητικού, ένα θετικό στικ ούρων μπορεί να βοηθήσει για την επιλογή λήψης αντιβιοτικής αγωγής. Η παρουσία νιτρωδών αποτελεί ανεξάρτητη παράμετρο που μπορεί να επιβεβαιώσει μια λοίμωξη ουροποιητικού, σε συνδυασμό παρουσίας συμπτωματολογίας (Meister et al., 2013). Η διαγνωστική ικανότητα ενός στικ ούρων αυξάνεται λόγω της εκτίμησης πολλών παραμέτρων. Η παρουσία θετικών νιτρωδών ή θετικής λευκοκυτταρικής εστεράσης και αίματος σε στικ ούρων συνήθως θέτει με ακρίβεια τη διάγνωση μιας λοίμωξης ουροποιητικού (Little et al., 2009; Marques et al., 2017).

Η οριακή ευαισθησία των στικ ούρων, ειδικά σε ασθενείς με λιγότερο τυπική συμπτωματολογία λοίμωξη ουροποιητικού, δεν είναι αρκετή συγκριτικά με την μικροσκοπική ανάλυση ούρων συμπτωματικών ασθενών (Semeniuk and Church, 1999). Ακόμη, τα αποτελέσματα μπορεί να είναι ανακριβή σε περίπτωση λήξης των στικ ή αποθήκευσής τους σε ακατάλληλες συνθήκες. Μερικές από τις παραμέτρους που εξετάζονται, όπως τα νιτρώδη είναι ευαίσθητα στην έκθεση στον αέρα, συνεπώς αν το κουτί αποθήκευσης δεν κλείσει άμεσα μετά τη χρήση ενός στικ, τα υπόλοιπα στικ μπορεί να δώσουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα μελλοντικά. Για την λευκοκυτταρική εστεράση απαιτούνται πάνω από 5 λεπτά, επομένως αν δεν γίνει εκτίμηση του στικ στην κατάλληλη χρονική στιγμή, μπορεί να υπάρξει ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα.

8.2.4 Μικροσκοπική ανάλυση των ούρων

Η μικροσκοπική ανάλυση ούρων προσφέρει μεγαλύτερης ευαισθησίας ανίχνευση αιματοουρίας και μικροβιουρίας, συγκριτικά με την εξέταση με στικ ούρων. Προτεινόμενα φιαλίδια είναι αυτά χωρίς ψευδάργυρο, με συνδυασμό χλωρεξιδίνης, αιθυλικής παραβένης και προπιονικού νατρίου, που εξασφαλίζει την ποιότητα του δείγματος για πάνω από 72 ώρες εκτός ψυγείου, προλαμβάνοντας την ανάπτυξη μικροοργανισμών. Περίπου 6-8ml ούρων από το δείγμα εξετάζονται σε μικροσκόπιο, κατόπιν φυγοκέντρωσης σε 1800-2000 rpm. Κατά την μικροσκοπική ανάλυση, αξιολογείται ο αριθμός ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων, πλακωδών επιθηλιακών κυττάρων, μικροοργανισμών, κρυστάλλων και ιζήματος. Ο αριθμός πλακωδών κυττάρων είναι ενδεικτικός της ποιότητας του δείγματος (επιμόλυνση ή όχι).

Μη φυσιολογικές τιμές στο κάθε συστατικό ούρων δεν είναι παθογνωμικές μιας λοίμωξης ουροποιητικών, καθώς θα πρέπει να εκτιμηθούν συνολικά. Πολλοί

παράγοντες της μικροσκοπικής ανάλυσης θα συμβάλλουν στην ένδειξη οξείας ανοσολογικής απόκρισης, κυρίως η πυουρία (παρουσία >5-10 λευκοκύτταρα ανά οπτικό πεδίο) και η αιματοουρία. Οι πληροφορίες αυτές είναι σημαντικές και θα συνεκτιμηθούν με τα αποτελέσματα καλλιέργειας, καθώς η μικροβιουρία μπορεί να παρατηρηθεί και σε οξεία φλεγμονή και σε χρόνια αποικισμό. Συνήθως απαιτούνται 48-72 ώρες για το αποτέλεσμα καλλιέργειας ούρων, επομένως η μικροσκοπική εξέταση αποτελεί μια πρώτη εκτίμηση. Ιδανικά ένα δείγμα ούρων πρέπει να δοθεί άμεσα για εξέταση μετά τη λήψη του. Οι ισχυρότερες ενδείξεις λοίμωξης ουροποιητικού (με τυπική συμπτωματολογία) αποτελούν η μετρίου βαθμού μικροβιουρία και πυουρία, καθώς και η παρουσία νιτρωδών (Meister et al., 2013).

Η πυουρία μπορεί να εμφανιστεί και σε άλλες περιπτώσεις εκτός των λοιμώξεων ουροποιητικού, με αποτέλεσμα η απλή παρουσία λευκοκυττάρων στα ούρα να μην είναι διαγνωστική. Παραδείγματα αποτελούν η φυματίωση του ουροποιογεννητικού συστήματος, η λιθίαση ουροποιητικού, ο τραυματισμός του ουροθηλίου (συμπεριλαμβανομένης της ουρηθρίτιδας από χλαμύδια) και η διάμεση νεφρίτιδα. Ωστόσο, η παρουσία αυξημένου αριθμού λευκοκυττάρων σε ούρα συμπτωματικού ασθενή αποτελεί ισχυρή ένδειξη λοίμωξης ουροποιητικού. Όντως, υπάρχει ισχυρή σύσταση πως η παρουσία μετρίου βαθμού πυουρίας (παρουσία λευκοκυττάρων πάνω από 50 κ.ο.π.) δικαιολογεί την έναρξη αντιβιοτικής αγωγής σε συμπτωματικούς ασθενείς (Meister et al., 2013). Αναλόγως του βαθμού ενυδάτωσης, του βαθμού ανοσολογικής απόκρισης των κυττάρων και της μεθόδου συλλογής ούρων, κατά τη μικροσκοπική εξέταση ούρων, μπορεί να ανευρεθεί αριθμός λευκοκυττάρων ακόμα και απουσία φλεγμονής και λοίμωξης. Σε απουσία πυουρίας, θα πρέπει να εκτιμηθεί το αποτέλεσμα καλλιέργειας για την επιβεβαίωση ή όχι συμπτωματικής λοίμωξης ουροποιητικού. Σε περίπτωση απουσίας πυουρίας και θετικής καλλιέργειας ούρων, συνιστάται η λήψη δείγματος μέσω καθετηριασμού.

Στη μικροσκοπική εξέταση ούρων μπορεί να ανιχνευτούν μικροοργανισμοί ακόμα και όταν η καλλιέργεια βρεθεί αρνητική, θέτοντας υποψία για ψευδώς θετικό αποτέλεσμα. Συνηθέστερα αυτό συμβαίνει όταν μικροοργανισμοί της φυσιολογικής χλωρίδας του κόλπου (γαλακτοβάκιλλοι και κορυνοβακτήρια) είναι παρόντες σε δείγμα ούρων γυναικών με συλλογή κατά την φυσική οδό.

Η μικροσκοπική εξέταση ούρων μπορεί να αποκλείσει την παρουσία λοίμωξης ουροποιητικού και την ανάγκη διενέργειας καλλιέργειας ούρων (Kayalp et al., 2013), όμως από μόνη της δεν μπορεί να επιβεβαιώσει την παρουσία λοίμωξης ουροποιητικού,

καθώς μη φυσιολογικές τιμές των εκτιμώμενων παραμέτρων μπορεί να βρεθούν ακόμα και σε υγιείς, ασυμπτωματικές γυναίκες, με ιδανικές συνθήκες συλλογής ούρων (Frazee et al., 2015). Συνεπώς, η αποκλειστική χρήση της μικροσκοπικής εξέτασης ούρων μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση των περιστατικών λοιμώξεων ουροποιητικού και κρίνεται σημαντική η εκτίμηση των αποτελεσμάτων της σε συνδυασμό με το αποτέλεσμα καλλιέργειας ούρων και την κλινική εικόνα του ασθενούς.

8.2.5 Καλλιέργεια ούρων

Η καλλιέργεια ούρων αποτελεί την εξέταση εκλογής για την ανίχνευση μικροβιουρίας, καθοριστικής σημασίας για τη διάγνωση λοίμωξης ουροποιητικού σε ασθενή με συμπτώματα. Η πρώτη περιγραφή της εξέτασης έγινε τη δεκαετία του 1950. Ιδανικά, γίνεται συλλογή ούρων από τη μεσότητα της ούρησης ή μέσω καθετηριασμού και τα ούρα αυτά τοποθετούνται σε σωληνάριο που περιέχει ειδικά συντηρητικά, ελαχιστοποιώντας πρακτικά το ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Ακολουθεί η εναπόθεση του δείγματος σε τριβλία καλλιέργειας με άγαρ αίματος και MacConkey άγαρ.

Στα βιβλιογραφικά δεδομένα, η ανίχνευση αποικίας τουλάχιστον 10^5 cfu/ml ήταν το όριο για τη διάγνωση λοίμωξης ουροποιητικού (το όριο αυτό αρχικά χρησιμοποιήθηκε για την επιβεβαίωση πυελονεφρίτιδας αλλά χρησιμοποιήθηκε μετέπειτα και στις περιπτώσεις κυστίτιδας) (Kass, 1956). Ωστόσο, επιπρόσθετες μελέτες απέδειξαν πως γυναίκες με δυσουρία μπορεί να έχουν μικρότερο αριθμό μικροβιουρίας, με το 20-40% γυναικών με συμπτωματολογία λοίμωξης ουροποιητικού να εμφανίζουν μικροβιουρία της τάξης των 10^2 και 10^4 cfu/ml, πιθανότατα λόγω πιο αργού ρυθμού διπλασιασμού των μικροοργανισμών στα ούρα (30-45 λεπτά) σε συνδυασμό με τη συχνότερη κένωση των ούρων (15-30 λεπτά) (Kraft and Stamey, 1977; Kunz et al., 1975; Stamey et al., 1965). Συνεπώς, σε ασθενείς με δυσουρικά, μια τιμή της τάξης των 10^2 cfu/ml θεωρείται κατάλληλο όριο (Stamm and Hooton, 1993).

Το αποτέλεσμα μιας καλλιέργειας ούρων μπορεί να καταγραφεί ως θετικό, αρνητικό, ή επιμόλυνση από μικροβιακή χλωρίδα. Στη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα περιλαμβάνονται κοαγκουλάση αρνητικοί σταφυλόκοκκοι, μη αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι και στρεπτόκοκκοι της ομάδας A, διφθεροειδή, στελέχη *Neisseria* και ζυμομύκητες. Στις θετικές καλλιέργειες ούρων, η ευαισθησία του μικροοργανισμού σε κάθε αντιβιοτικό καταγράφεται ως E (ευαίσθητο), ME (μετρίως ευαίσθητο) και A

(ανθεκτικό), ακολουθούμενο από την ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (MIC), αριθμό που αποτελεί την ελάχιστη απαιτούμενη συγκέντρωση ενός αντιβιοτικού για την αναστολή ανάπτυξης του μικροοργανισμού. Στην περίπτωση που ο μικροοργανισμός είναι ευαίσθητος σε ένα αντιβιοτικό, σημαίνει πως η ανάπτυξη του μικροοργανισμού αναστέλλεται από την συγκέντρωση του αντιβιοτικού στον οργανισμό που επιτυγχάνεται βάσει της συνιστώμενης δόσης. Αν είναι μετρίως ευαίσθητος, η παρουσία του αντιβιοτικού μπορεί να είναι αποτελεσματική σε τόπους φυσιολογικής συγκέντρωσης ή μπορεί να απαιτηθεί υψηλότερη δόση του. Οι ανθεκτικοί μικροοργανισμοί μπορούν να συνεχίσουν την ανάπτυξή τους, παρά τη φυσιολογική συγκέντρωση αντιβιοτικών σε συνιστώμενες δόσεις. Η συγκέντρωση της αντιβιοτικής αγωγής στα ούρα και η διάρκεια που τα επίπεδα συγκέντρωσης αυτής παραμένουν υψηλότερα από την ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (MIC) καθορίζουν την αποτελεσματικότητα της αντιβιοτικής αγωγής (Hooton and Stamm, 1991). Η άρση της φλεγμονής συσχετίζεται στενά με την ευαλωτότητα των μικροοργανισμών στα επίπεδα συγκέντρωσης της αντιβιοτικής αγωγής στα ούρα (McCabe and Jackson, 1965; Stamey et al., 1974).

Κατά την επιλογή ενός αντιβιοτικού, θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν και άλλοι παράγοντες, όπως η ανατομική θέση της λοίμωξης και το είδος του υγρού ανάπτυξης της λοίμωξης (π.χ. ούρα, αίμα). Η χαμηλότερη τιμή ελάχιστης ανασταλτικής πυκνότητας δεν μπορεί να θεωρηθεί ως η πιο αποτελεσματική επιλογή. Η οδός χορήγησης αντιβιοτικού θα πρέπει να εκτιμηθεί για την επιλογή αντιβιοτικού, κάτι πολύ σημαντικό σε εξωτερικούς ασθενείς με πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς.

Σημαντικό παράγοντα για την κλινική απόφαση έναρξης αντιβιοτικής αγωγής, αποτελεί και το είδος του απομονωθέντος μικροοργανισμού, ειδικά σε ασθενείς με άτυπη συμπτωματολογία. Παρά την κοινή πεποίθηση έναρξης αγωγής σε συμπτωματικούς ασθενείς με Gram (-) κόκκους στα ούρα, η παρουσία Gram (+) μικροοργανισμών σε γυναίκες δυσχεραίνει την κλινική απόφαση. Σε πολλές περιπτώσεις, η παρουσία Gram (+) μικροοργανισμών μπορεί να οφείλεται σε επιμόλυνση από την περιουρηθρική περιοχή. Σε μια συγκριτική μελέτη υγιών προεμμηνοπαυσιακών γυναικών, μελετήθηκε η παρουσία ουροπαθογόνων σε δείγματα ούρων από φυσιολογική οδό ούρησης και σε δείγματα μετά καθετηριασμού και διαπιστώθηκε πως η παρουσία *E. coli* στα δείγματα φυσιολογικής οδού ούρησης είχε υψηλή προγνωστική αξία (93%) μικροβιουρίας, ακόμα και σε χαμηλό αριθμό αποικιών, ενώ η παρουσία εντεροκόκκων και στρεπτοκόκκων ομάδας B δεν

αποτελούσαν προγνωστικούς δείκτες μικροβιουρίας ανεξαρτήτως αριθμού αποικιών (Hooton et al., 2013). Μεταξύ των γυναικών με εντερόκοκκο ή στρεπτόκοκκο ομάδας B σε δείγματα φυσιολογικής ούρησης, στο 61% των περιπτώσεων παρατηρήθηκε ανάπτυξη *E. coli* στα ούρα μετά καθετηριασμού, με συμπέρασμα πως οι Gram (+) κόκκοι σπάνια προκαλούν οξεία κυστίτιδα, από μόνοι τους.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, παρά την ύπαρξη συμπτωματολογίας και μικροσκοπικής εξέτασης ούρων ενδεικτικής για λοίμωξη ουροποιητικού, η καλλιέργεια ούρων μπορεί να είναι αρνητική. Σε αυτή την περίπτωση, θα πρέπει να γίνει καλλιέργεια για άτυπους μικροοργανισμούς όπως το ουρεόπλασμα (*Ureaplasma urealyticum*) και το μυκόπλασμα (*Mycoplasma hominis*).

Πρόσφατα, έχουν περιγραφεί πιο εξειδικευμένες τεχνικές καλλιέργειας, όπως η εκτεταμένη ποσοτική καλλιέργεια ούρων (expanded quantitative urine culture EQU), η οποία δεν χρησιμοποιείται ευρέως. Ωστόσο, η ανίχνευση περισσότερων μικροοργανισμών μέσω αυτής αποτελεί πρόκληση για την αναθεώρηση κοινά αποδεκτών αντιλήψεων σχετικά με τα όρια για την διάγνωση των λοιμώξεων ουροποιητικού και τη χρήση του όρου επιμόλυνσης, στην ανάπτυξη πολλών μικροοργανισμών στα ούρα, με ορισμένους να αμφισβητούν τη θέσπιση της καλλιέργειας ούρων ως εξέταση εκλογής για την ανάπτυξη ουροπαθογόνων (Price et al., 2018). Με την ολοένα ανάπτυξη περαιτέρω εξειδικευμένων τεχνικών ανίχνευσης μικροοργανισμών, η κλινική απόφαση θεωρείται πυλώνας της πρόληψης υπερβολικής χρήσης των αντιβιοτικών, ειδικά σε περιπτώσεις μικροβιουρίας.

B. Αρχές θεραπευτικής αντιμετώπισης (αντιβιοτικά και μη αντιβιοτικά μέτρα)

1. Γενικά στοιχεία

Η χρήση αντιβιοτικής αγωγής αποτελεί το κύριο τμήμα της θεραπευτικής αντιμετώπισης των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος. Παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού και τη διάρκεια θεραπείας αποτελούν η δράση του αντιβιοτικού έναντι στο πιθανό ή γνωστό μικροοργανισμό βάσει της εκτιμώμενης οδού λοίμωξης, η παρουσία επιπλεγμένης ή μη επιπλεγμένης λοίμωξης, οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και το οικονομικό κόστος της θεραπείας. Στις μη επιπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού, τα επίπεδα συγκέντρωσης του αντιβιοτικού στο αίμα δεν θεωρούνται σημαντικά, σε αντίθεση με περιπτώσεις ασθενών με μικροβιαμία και εμπύρετο, όπου πιθανά προσβάλλεται το παρέγχυμα των νεφρών ή ο προστάτης αδένας.

Σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, είναι απαραίτητη η τροποποίηση της δόσης αντιβιοτικών που απεκκρίνονται από τους νεφρούς και δεν μπορούν να απεκκριθούν με άλλο μηχανισμό. Σε νεφρική ανεπάρκεια, οι νεφροί αδυνατούν να διατηρήσουν ικανοποιητικά επίπεδα συγκέντρωσης του αντιβιοτικού στα ούρα με αποτέλεσμα να υπάρχει δυσκολία εξάλειψης του μικροοργανισμού. Η απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μείωση των επιπέδων της συγκέντρωσης του αντιβιοτικού στα ούρα.

Η επίδραση του αντιβιοτικού παράγοντα στη μικροβιακή χλωρίδα του κόλπου και του εντέρου αλλά και στο νοσοκομειακό μικροβιακό περιβάλλον αποτελεί σημαντικό χαρακτηριστικό του, που συχνά υποεκτιμάται. Η ευαισθησία του κάθε μικροοργανισμού μπορεί να ποικίλλει σημαντικά σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη αντιβιοτική αγωγή, σε ασθενείς εντός κι εκτός δομών παροχής υγείας, επομένως κάθε κλινικός ιατρός θα πρέπει να λαμβάνει υπόψιν τέτοιους παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τη χρήση των αντιβιοτικών και των μοτίβων ευαισθησίας.

Η απόφαση της έναρξης αντιβιοτικής αγωγής δεν θα πρέπει να βασίζεται στην αντιμετώπιση μιας θετικής καλλιέργειας ούρων ως μοναδικό εύρημα, αλλά επιπλέον στην κλινική εικόνα του ασθενούς σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα εξέτασης ούρων και την εκτίμηση της πιθανότητας ο ασθενής να ωφεληθεί ή και το αντίθετο από τη χρήση της αντιβιοτικής αγωγής. Καθώς παρατηρείται ολοένα και αυξανόμενη αντοχή στα αντιβιοτικά και εμφάνιση συνεπειών από την ακατάλληλη χρήση αντιβιοτικών, η

κλινική απόφαση και η διαχείριση των αντιβιοτικών θεωρούνται επιτακτικής σημασίας. Επομένως, το ερώτημα των κλινικών ιατρών δεν θα πρέπει να είναι το αν ο ασθενής έχει όντως μια λοίμωξη ουροποιητικού αλλά το αν η στοχευμένη χρήση αντιβιοτικών θα οδηγήσει τον ασθενή σε βελτίωση ή επιδείνωση (Finucane, 2017) και αυτό μπορεί να θεωρηθεί ως βασικό εργαλείο αξιολόγησης και αντιμετώπισης των λοιμώξεων ουροποιητικού, στη σύγχρονη εποχή.

Η χρήση αναλγητικών προσφέρει ανεκτίμητη βοήθεια στη χρήση αντιβιοτικών, μειώνοντας τη διάρκεια των συμπτωμάτων αλλά και τη διάρκεια αντιβιοτικής αγωγής (Finucane, 2017). Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη, συμμετείχαν 500 γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 65 ετών κι έλαβαν είτε φωσφομυκίνη είτε μόνο ιβουπροφαίνη για την αντιμετώπιση οξείας κυστίτιδας. Σε 28 ημέρες, η ομάδα που έλαβε φωσφομυκίνη, είχε λάβει συνολικά 283 φορές σχήμα αντιβιοτικής αγωγής, ενώ η ομάδα με την ιβουπροφαίνη είχε λάβει μόνο 94 φορές σχήμα αντιβιοτικής αγωγής, δείχνοντας στατιστικά σημαντική μείωση της χρήσης αντιβιοτικών κατά 66.5% (Gagyor et al., 2015). Επομένως, η χρήση αποτελεσματικών αναλγητικών μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της υπερβολικής χρήσης αντιβιοτικών.

2. Οικολογικές επιπτώσεις και παράπλευρες συνέπειες

Οι παράπλευρες συνέπειες αναφέρονται σε ανεπιθύμητες περιβαλλοντικές συνέπειες που σχετίζονται με τη χρήση αντιβιοτικών όπως η μικροβιακή αντοχή και ο αποικισμός από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς, που έχουν συσχετιστεί με τη διαδεδομένη χρήση ευρέως φάσματος κεφαλοσπορινών και κινολονών (Gupta et al., 2011; Paterson, 2004; Ramphal and Ambrose, 2006). Οι οικολογικές επιπτώσεις της χρήσης αντιβιοτικών θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν ιδιαίτερα για τα περιστατικά οξείας μη επιπλεγμένης κυστίτιδας, καθώς σε αυτές τις περιπτώσεις αφενός υπάρχει ελάχιστος κίνδυνος εξέλιξης σε προσβολή οργάνων και σήψης, αφετέρου αποτελούν από τα συχνότερα αίτια χορήγησης αντιβιοτικών σε υγιή πληθυσμό και επομένως αποτελούν αιτία του μεγαλύτερου ποσοστού δυννητικών ανεπιθύμητων ενεργειών (Gupta et al., 2001a,b). Τα τελευταία χρόνια, η συχνότητα λοιμώξεων ουροποιητικού από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς έχει αυξηθεί τόσο στην κοινότητα όσο και στα νοσοκομεία. Η αυξανόμενη εμφάνιση αντοχής στα αντιβιοτικά έχει αποδοθεί σε συνδυασμούς χαρακτηριστικών των μικροοργανισμών, στην εξέλιξη των μικροοργανισμών λόγω χρήσης αντιβιοτικών, σε τεχνολογικές εξελίξεις και σε κοινωνικές αλλαγές που ενισχύουν τη μετάδοση ανθεκτικών μικροοργανισμών (Shepherd and Pottinger, 2013), η οποία διαφέρει ανάλογα τον γεωγραφικό πληθυσμό αναφοράς (Manges et al., 2001).

Η μικροβιακή αντοχή μπορεί να οφείλεται σε φυσική ή ενδογενή αντοχή (καθορισμένη από χρωμοσώματα) ή σε επίκτητη αντοχή (καθορισμένη από χρωμοσώματα ή από εξωγενές γενετικό υλικό όπως τα πλασμίδια), κατόπιν έκθεσης ενός μικροοργανισμού σε αντιβιοτικούς παράγοντες.

Η φυσική ή ενδογενής αντοχή ενός μικροοργανισμού εμφανίζεται συνήθως λόγω απουσίας ενός μηχανισμού, στόχου του αντιβιοτικού παράγοντα.

Η επίκτητη αντοχή ενός μικροοργανισμού προκύπτει κατά τη διάρκεια θεραπευτικής αγωγής λοιμώξεων ουροποιητικού. Οι μικροοργανισμοί που είναι επιρρεπείς στο χορηγούμενο αντιβιοτικό θα εξαλειφθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά η επαναληπτική καλλιέργεια ούρων εντός 24-48 ωρών μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την παρουσία υψηλών τιμών ανθεκτικών μεταλλαγμένων μικροοργανισμών. Ουσιαστικά η χορήγηση αντιβιοτικών οδηγεί στην επιλογή ανθεκτικών μεταλλάξεων του μικροοργανισμού και το φαινόμενο αυτό έχει μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης, σε περιπτώσεις που τα επίπεδα συγκέντρωσης του

αντιβιοτικού στα ούρα είναι παραπλήσια ή χαμηλότερα της ελάχιστης ανασταλτικής πυκνότητας του αντιβιοτικού. Η επιλογή ανθεκτικών κλώνων κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενός προηγουμένως ευαίσθητου μικροοργανισμού, συμβαίνει στο 5-10% των περιπτώσεων, αλλά η χαμηλότερη δοσολογία χορήγησης, η μη συμμόρφωση του ασθενούς και η αυξημένη διούρηση λόγω αυξημένης πρόσληψης υγρών μπορούν να συμβάλλουν στη διαδικασία αυτή. Επομένως, όταν κρίνεται πως ένας ασθενής θα ωφεληθεί από τη χορήγηση αντιβιοτικών, οι κλινικός ιατρός θα πρέπει να επιλέξει ένα αντιβιοτικό που θα οδηγήσει σε επίπεδο συγκέντρωσης στα ούρα μεγαλύτερο από την ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα, με αποφυγή της υπερδοσολογίας και με σύσταση για συμμόρφωση του ασθενούς στην αγωγή.

Η επίκτητη αντοχή με χρήση εξωγενετικού υλικού (εκτός των χρωμοσωμάτων) μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση πλασμιδίων που φέρουν τη γενετική πληροφορία αντοχής. Αυτή η διαδικασία επίκτητης αντοχής παρατηρείται στη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου και είναι πολύ συχνότερη από την επιλογή μεταλλαγμένων κλώνων στο ουροποιητικό σύστημα. Όλες οι κατηγορίες αντιμικροβιακών παραγόντων δυνητικά μπορεί να προκαλέσουν επίκτητη αντοχή μέσω των πλασμιδίων. Επιπρόσθετα, τα πλασμίδια που μεταφέρουν τη γενετική πληροφορία αντοχής μπορούν να μεταφερθούν εντός των διάφορων ειδών και γενών μικροοργανισμών. Συνεπώς, ένας ασθενής που λαμβάνει για παράδειγμα τετρακυκλίνη, μπορεί να φιλοξενεί στη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου του πολλά στελέχη ανθεκτικά σε τετρακυκλίνες, αμπικιλλίνη, σουλφοναμίδες και τριμεθοπρίμη. Καθώς η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου αποτελεί την κύρια δεξαμενή μικροοργανισμών που αποικίζουν τελικά το ουροποιητικό σύστημα, οι λοιμώξεις που προκύπτουν μετά από χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής και που μπορεί να οφείλονται σε επίκτητη αντοχή μέσω πλασμιδίων, συχνά προκαλούνται από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς.

Πολλοί μικροοργανισμοί έχουν εξελιχθεί ώστε να αναπτύξουν ειδικά γονίδια αντοχής σε διαφορετικές κατηγορίες αντιβιοτικών. Η πρώτη αναφορά σε β-λακταμάσες (με χρήση πλασμιδίων) ικανές να διασπάσουν μέσω υδρόλυσης, ευρέως φάσματος κεφαλοσπορίνες έγινε το 1983 και από τότε προσδιορίζονται ως ευρέως φάσματος β-λακταμάσες (ESBL+), εμφανίζοντας αντοχή στα περισσότερα β-λακταμικά αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένων των κεφαλοσπορινών τρίτης γενιάς. Ακόμη, στελέχη *E. coli* ESBL(+) δύνανται να εμφανίσουν αντοχή και άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών, όπως οι φθοριοκινολόνες και οι αμινογλυκοσίδες (Pitout and Laupland, 2008; Prakash et al., 2009). Παρομοίως, οι AmpC β-λακταμάσες είναι

κεφαλοσπορινάσες που κωδικοποιούνται σε χρωμοσώματα πολλών στελεχών εντεροβακτηριοειδών και άλλων μικροοργανισμών, στους οποίους προσδίδουν αντοχή σε ευρέως φάσματος κεφαλοσπορίνες. Η μεταφορά πλασμιδίων με το γονίδιο για την παραγωγή ενζύμου AmpC έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αντοχής μικροοργανισμών όπως στελέχη *E. coli*, που είχαν πολύ χαμηλό ποσοστό έκφρασης του συγκεκριμένου γονιδίου παλαιότερα (Jacoby, 2009). Το 2001 απομονώθηκε για πρώτη φορά πολυανθεκτικός Gram (-) βάκιλλος, η KPC (*Klebsiella pneumoniae* που παράγει καρβαπεμενάση- Carbarapemenase), αποτελώντας τον επικρατέστερο μηχανισμό αντοχής σε καρβαπενέμες στις ΗΠΑ (Lee et al., 2009), με αποτέλεσμα το πλασμίδιο που μεταφέρει το συγκεκριμένο ένζυμο να ανιχνευτεί και σε άλλους Gram (-) βακίλλους, εκτός της *Klebsiella pneumoniae*).

Η μικροβιακή αντοχή επηρεάζεται από τη διάρκεια και το δοσολογικό σχήμα της χρησιμοποιούμενης αντιβιοτικής αγωγής. Για παράδειγμα, η αποδεδειγμένη αύξηση της χρήσης φθοριοκινολονών σε νοσοκομεία, έχει άμεσα συσχετιστεί με αύξηση της αντοχής των μικροοργανισμών (κυρίως ψευδομονάδας) στις φθοριοκινολόνες, με την αντοχή να τείνει να αυξάνεται, όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια θεραπείας. Αντίθετα, η μείωση της δόσης και της διάρκειας της θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε επανεμφάνιση πιο ευαίσθητων στελεχών.

Η υπερβολική και ακατάλληλη χρήση φθοριοκινολονών για την αντιμετώπιση λοιμώξεων ουροποιητικού συνέβαλλε σε εμφάνιση υψηλών ποσοστών ουροπαθογόνων μικροοργανισμών υψηλών ποσοστών με αντοχή σε αυτές (Chen et al., 2012). Στην αναφορά του Ευρωπαϊκού κέντρου πρόληψης και ελέγχου νοσημάτων το 2015, η αντοχή στις φθοριοκινολόνες εντοπίστηκε στο 22.8% των στελεχών *E. coli* και στο 29.7% των στελεχών *K. pneumoniae*.

Σε μονάδες εντατικής θεραπείας, κέντρα αποκατάστασης και οίκους ευγηρίας, παρατηρήθηκαν στελέχη ESBL(+) *E. coli* και *K. Pneumoniae*, με ποσοστά αντοχής στις φθοριοκινολόνες της τάξης των 40-45% (Itokazu, et al., 1996; Wiener et al., 1999). Επιπρόσθετα, ειδικά σε μονάδες μεταμοσχεύσεων, όπου οι φθοριοκινολόνες συχνά χορηγούνται ως χημειοπροφύλαξη, η αντοχή των στελεχών *E. coli* έφτανε το 80%. Η προηγούμενη χρήση φθοριοκινολονών και η παρουσία υποκείμενων ουρολογικών νοσημάτων αποδείχτηκαν οι ισχυρότεροι καθοριστικοί παράγοντες για την εμφάνιση ουρολοίμωξης από ανθεκτικά στελέχη (Ena et al., 1995). Τέλος, η αντοχή στις φθοριοκινολόνες σχετίζεται με πολυανθεκτικά στελέχη και μπορεί να θεωρηθεί δείκτης

αυξημένου κινδύνου αντοχής στα αντιβιοτικά πρώτης γραμμής (Karlowsky et al., 2006).

Συνεπώς, πολλές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιβιοτικών μπορούν να συσχετιστούν με διαταραχές στη μικροβιακή χλωρίδα του κόλπου και του εντέρου (MacDonald et al., 1993; Vollaard and Clasener, 1994). Η διαταραχή του μικροβιώματος του εντέρου από τη χρήση αντιβιοτικών έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη του κλωστηριδίου *C. difficile* και τον αποικισμό από μικροοργανισμούς με αντοχή στη βανκομυκίνη (Khoruts et al., 2010; Ubeda et al., 2010). Ακόμη, μελέτες έδειξαν πως οι αλλαγές που προκαλούνται στο μικροβίωμα του εντέρου μετά από τη χρήση αντιβιοτικών καθιστούν τον οργανισμό ευάλωτο σε άλλες λοιμώξεις του γαστρεντερικού συστήματος (Sekirov et al., 2008). Σχετικά με το κολπικό μικροβίωμα, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση της εμφάνισης μυκητίασης του κόλπου και προηγούμενης αντιβιοτικής αγωγής (MacDonald et al., 1993). Η πιθανότητα εμφάνισης μυκητίασης του κόλπου σχετίζεται άμεσα με τη διάρκεια της αντιβιοτικής αγωγής, ειδικά με τη χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος και με το ιστορικό προηγούμενης μυκητιασικής λοίμωξης (Spinillo et al., 1999). Πιθανά καθοριστικά μέτρα για την αποφυγή συστηματικών επιπλοκών κατά τη χρήση αντιβιοτικής αγωγής, ίσως αποτελούν η χρήση αντιβιοτικών περιορισμένου φάσματος δράσης και η μείωση της διάρκειας της θεραπευτικής αγωγής.

3. Κατηγορίες αντιβιοτικών

3.1 Νιτροφουραντοΐνη

Η νιτροφουραντοΐνη είναι αποτελεσματικό αντιβιοτικό έναντι των πιο κοινών ουροπαθογόνων μικροοργανισμών. Εκκρίνεται σύντομα στα ούρα αλλά δεν σχηματίζει θεραπευτικά επίπεδα συγκέντρωσης σε ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του γαστρεντερικού συστήματος. Επομένως, δεν είναι χρήσιμη για την αντιμετώπιση λοιμώξεων ανώτερου ουροποιητικού, επιπλεγμένων λοιμώξεων ή λοιμώξεων δια της αιματογενούς οδού (Wilhelm and Edson, 1987). Έχει μικρή επίδραση στη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου και του κόλπου. Η επίκτητη αντοχή μικροοργανισμών έναντι αυτής είναι αρκετά χαμηλή. Η χρόνια αγωγή με νιτροφουραντοΐνη μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερικές διαταραχές και σπάνιες διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος όπως η πνευμονική ίνωση. Η χρήση της θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με έλλειψη G6PD (αφυδρογονάση 6-φωσφορικής γλυκόζης), καθώς μπορεί να οδηγήσει σε αιμολυτική αναιμία αλλά και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ρυθμό κάθαρσης κρεατινίνης μικρότερο του 60mL/min), λόγω μειωμένης αποτελεσματικότητά της σε ασθενείς με χαμηλή συμυκνωτική ικανότητα ούρων. Ωστόσο, το 2015 το όριο αυτό μειώθηκε σε 30mL/min από την Αμερικανική Γηριατρική ομάδα θέσπισης κριτηρίων, λόγω νέων δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα της σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια. Σε μια Cohort ανάλυση, όπου συμμετείχαν 21.317 γυναίκες κι έλαβαν θεραπεία με νιτροφουραντοΐνη διάρκειας 3-10 ημερών για λοίμωξη ουροποιητικού, η νεφρική ανεπάρκεια (με ρυθμό κάθαρσης κρεατινίνης 30-50mL/min) δεν συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με ανεπάρκεια αποτελεσματικότητας. Ωστόσο, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ ρυθμού κάθαρσης μικρότερου του 50mL/min και ανεπιθύμητων ενεργειών αναπνευστικού συστήματος που έρχηζαν νοσηλεία.

Υπάρχει ισχυρή σύσταση κατά της μακροχρόνιας χορήγησης νιτροφουραντοΐνης στα πλαίσια χημειοπροφύλαξης, βάσει των δυνητικών ανεπιθύμητων ενεργειών που περιεγράφηκαν. Ωστόσο, δεν υπάρχει ειδική σύσταση για τη χορήγηση βραχυπρόθεσμης χρήσης αυτού του αντιβιοτικού σε ειδικούς γηριατρικούς πληθυσμούς, ειδικά σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η νιτροφουραντοΐνη παραμένει ως θεραπευτική αντιμετώπιση πρώτης γραμμής για την οξεία μη επιπλεγμένη κυστίτιδα ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς, παρά το γεγονός πως

η σύσταση κατά της μακροπρόθεσμης χορήγησης προκαλεί αμφιβολίες για τη χορήγησή της έστω και βραχυπρόθεσμα σε αυτούς τους ασθενείς.

3.2 Τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη

Ο συνδυασμός τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης αποτελεί ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά για την αντιμετώπιση ουρολοιμώξεων, εμφανίζει θεραπευτικά επίπεδα συγκέντρωσης στους περισσότερους ιστούς και είναι αποτελεσματικός έναντι των συχνότερων ουροπαθογόνων μικροοργανισμών, εκτός στελεχών *Enterococcus* και *Pseudomonas*. Είναι ένα σχετικά φθηνό φάρμακο και προκαλεί ελάχιστες αλλαγές στη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου. Στα μειονεκτήματά του περιλαμβάνονται σχετικά συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως με τη μορφή εξανθήματος και γαστρεντερικές διαταραχές (Cockerill and Edson, 1991), ενώ σπάνια προκαλεί σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμόλυση και φουσαλιδώδη εξανθήματα. Σε μια αναδρομική μελέτη στον Καναδά, έγινε ανάλυση του αντιβιοτικού παράγοντα 64 καταγεγραμμένων περιστατικών στο τοπικό νοσοκομείο μεταξύ 2001 και 2011, όπου διαπιστώθηκε ο συνδυασμός τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης ως δυνητικός αιτιολογικός παράγοντας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών σε 4 από τους 64 ασθενείς (6%) (Miliszewski et al., 2016).

3.3 Φωσφομυκίνη

Η φωσφομυκίνη, αποτελεί αντιβιοτικό από του στόματος, παρόμοιο χημικά με το φωσφονικό οξύ και δρα εναντίον των περισσότερων ουροπαθογόνων μικροοργανισμών, με σημαντικά πλεονεκτήματα τη μικρή πιθανότητα διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ των συχνότερων αντιβιοτικών και την αποτελεσματικότητά της έναντι της πλειοψηφίας των Gram (-) μικροοργανισμών και των εντεροκόκκων ανθεκτικών στη βανκομυκίνη (VRE). Ακόμη, εμφανίζει αποτελεσματικότητα ως μονοδοσικό αντιβιοτικό για την εμπειρική θεραπευτική αντιμετώπιση της οξείας, μη επιπλεγμένης κυστίτιδας. Αποτελεί ιδανική επιλογή αντιβιοτικού από του στόματος για πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς (multi-drug-resistant MDR) που δυνητικά θα απαιτούσαν ενδοφλέβια αγωγή. Είναι πολύ καλά ανεκτή, με χαμηλά ποσοστά εμφάνισης γαστρεντερικών διαταραχών και κεφαλαλγίας ως πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες διαταραχές (Patel et al., 1997). Δεν υπάρχει ένδειξη χρήσης της για την αντιμετώπιση σηπτικών καταστάσεων και λοιμώξεων

ουροποιητικού δια της αιματογενούς οδού. Η τιμή ανά φάκελο 3 gr ανέρχεται σε περίπου 70-90 δολάρια, ανάλογα και την ασφαλιστική κάλυψη, αποκλείοντας τη χρήση της σε μερικούς ασθενείς.

3.4 Φθοριοκινολόνες

Οι φθοριοκινολόνες (συγγενείς με το ναλιδιξικό οξύ) αναστέλλουν τη DNA γυράση, ένζυμο αντιγραφής, είναι αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, ιδανικά για την εμπειρική αντιμετώπιση λοιμώξεων ουροποιητικού και είναι αποτελεσματικές έναντι Εντεροβακτηριοειδών και *P.aeruginosa*. Δρουν αποτελεσματικά ακόμα έναντι των *S.aureus* και του *S. saprophyticus* αλλά οριακά έναντι των στρεπτοκόκκων. Οι περισσότεροι αναερόβιοι μικροοργανισμοί εμφανίζουν αντοχή στις φθοριοκινολόνες, επομένως η μικροβιακή χλωρίδα του κόλπου και του εντέρου δεν επηρεάζονται (Wright et al., 1993). Η μικροβιακή αντοχή έναντι φθοριοκινολονών αρχικά ήταν σπάνια, αλλά έχει αυξηθεί με την υπερβολική χρήση αυτών (Vromen et al., 1999; Wright et al., 1993).

Οι φθοριοκινολόνες δεν είναι νεφροτοξικές, όμως ο χρόνος ημίσειας ζωής τους επιμηκύνεται παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας, σε ασθενείς με ρυθμό κάθαρσης κρεατινίνης μικρότερο του 30mL/min. Μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών τους, οι γαστρεντερικές διαταραχές είναι οι πιο συχνές, και συχνά σχετίζεται με διαταραχές της μικροβιακής χλωρίδας του γαστρεντερικού συστήματος (Stewardson et al., 2015). Ακόμη, έχουν καταγραφεί αλλεργικές αντιδράσεις, δερματικές διαταραχές, διαταραχές του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος, οξεία νεφρική ανεπάρκεια (Hootkins et al., 1989) αλλά και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα (άγχος/κατάθλιψη, ψευδαισθήσεις, σύγχυση και αυτοκτονικές τάσεις) (FDA Drug Safety Communication, 2016).

Το 2008, ανακοινώθηκε προειδοποίηση για ρήξη τενόντων σχετιζόμενη με φθοριοκινολόνες από τον FDA και το 2013, προστέθηκε ο κίνδυνος για μη αναστρέψιμη νευρική βλάβη. Το 2015, αναγνωρίστηκε η εμφάνιση αναπηρίας σχετιζόμενη με τις φθοριοκινολόνες (FQAD) σε 178 ασθενείς, με συχνότερη εμφάνιση το χρόνιο άλγος. Παρόλο που δεν εμφανίζεται στην πλειοψηφία των ασθενών, η διαταραχή αυτή FQAD μπορεί να διαφύγει της προσοχής (Tennyson and Averch, 2017). Η παρουσία μιτοχονδριακής βλάβης έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση τέτοιων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, χωρίς όμως αποδείξεις (Marchant, 2018).

Οι διαταραχές των αχίλλειων τενόντων, συμπεριλαμβανομένου της ρήξης, έχουν εκτιμηθεί σε ποσοστό 20 ανά 100.000 περιστατικά, με αποτέλεσμα τη διακοπή χρήσης φθοριοκινολονών με την πρώτη εμφάνιση άλγους (Greene, 2002) και έχουν ταυτοποιηθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών (παρατηρείται 3.8 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος από τη χρήση φθοριοκινολονών συγκριτικά με άλλα αντιβιοτικά) (Chhajed et al., 2002). Προδιαθεσικοί παράγοντες αυξημένου κινδύνου εμφάνισης φλεγμονής του αχίλλειου τένοντα αποτελούν η προχωρημένη ηλικία, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, το ανδρικό φύλο, η φυσιολογική αναλογία ύψους-μάζας σώματος (BMI), και η ταυτόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών (Godoy-Santos et al., 2018). Ο παθογενετικός μηχανισμός ρήξης τένοντα δεν είναι γνωστός, αλλά η σιπροφλοξασίνη ενεργοποιεί την πρωτεάση αποδόμησης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (matrix) από τους ινοβλάστες, ασκώντας ανασταλτική δράση στο μεταβολισμό ινοβλαστών και στη σύνθεση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (matrix), συμβάλλοντας στην εμφάνιση τενοντοπάθειας (Williams, et al., 2000). Οι παραισθησίες, οι μυαλγίες και αρθραλγίες αποτελούν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες των φθοριοκινολονών από τους μαλακούς ιστούς και το περιφερικό νευρικό σύστημα (2016). Η χορήγηση φθοριοκινολονών σε νεαρά πειραματόζωα προκάλεσε βλάβες των αναπτυσσόμενων χόνδρων, επομένως οι φθοριοκινολόνες αντενδείκνυνται σε παιδιά, εφήβους, εγκύους και λεχωίδες (Christ et al., 1988). Απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για την αποσαφήνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών των φθοριοκινολονών και τους λόγους που ειδικές ομάδες πληθυσμών είναι επιρρεπείς στην εμφάνιση αυτών (Marchant, 2018).

Λόγω της πρόκλησης αναπηρίας και δυνητικά μη αναστρέψιμων διαταραχών των μαλακών ιστών και του νευρικού συστήματος, το FDA αναθεώρησε το 2016 το φύλλο οδηγιών των φθοριοκινολονών, ώστε να υπάρξει περιορισμός συνταγογράφησης αυτών (θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς όπου δεν υπάρχει άλλη εναλλακτική θεραπευτική επιλογή, για μη επιπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού ώστε να αντισταθμίζεται ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το όφελος χρήσης τους). Το 2018, προστέθηκε προειδοποίηση για ανεπιθύμητες ενέργειες του νευρικού συστήματος (διέγερση, αποπροσανατολισμό, παραλήρημα, εξασθένηση μνήμης, νευρικότητα και διαταραχές προσοχής) αλλά συγχρόνως εκφράστηκε έντονη ανησυχία για τη συσχέτιση των φθοριοκινολονών με διαταραχές σακχάρου αίματος (FDA, 2018b) και για τον αυξημένο κίνδυνο διαχωριστικού ανευρύσματος αορτής (FDA, 2018a).

Υπάρχουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις των φθοριοκινολονών με άλλα φάρμακα. Σπάνια, μπορεί να εμφανιστεί αύξηση των επιπέδων των κουμαρινικών αντιπηκτικών σε ταυτόχρονη χορήγηση φθοριοκινολονών. Ακόμη, μπορεί να εμφανιστεί διαταραχή της απορρόφησης των φθοριοκινολονών κατά τη χορήγηση αντιόξινων που περιέχουν μαγνήσιο ή αλουμίνιο (Davies et al., 1972). Ορισμένες φθοριοκινολόνες (ενοξασίνη και σιπροφλοξασίνη) αυξάνουν τα επίπεδα θειοφυλλίνης στο πλάσμα και επιμηκύνουν το χρόνο ημίσειας ζωής της (Wright et al., 1993).

3.5 Κεφαλοσπορίνες

Για την αντιμετώπιση οξείας λοίμωξης ουροποιητικού έχουν χρησιμοποιηθεί τρεις γενιές κεφαλοσπορινών (Wilhelm and Edson, 1987). Συνολικά, εμφανίζουν αξιοσημείωτη δράση έναντι των εντεροβακτηριοειδών και μικρή δράση έναντι των εντεροκόκκων. Οι κεφαλοσπορίνες πρώτης γενιάς εμφανίζουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα έναντι Gram (+) μικροοργανισμών, αλλά και έναντι συχνών ουροπαθογόνων όπως τα *E. coli* και *K. Pneumoniae*, ενώ οι κεφαλοσπορίνες δεύτερης γενιάς δρουν έναντι αναερόβιων μικροοργανισμών. Οι κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς δρουν πιο αποτελεσματικά έναντι Gram (-) μικροοργανισμών κοινότητας και ενδονοσοκομειακών, συγκριτικά με άλλα β-λακταμικά αντιβιοτικά. Οι κεφαλοσπορίνες πρώτης γενιάς όπως η κεφαλεξίνη μπορεί να συνταγογραφηθούν σε δοσολογία 500mg δυο ως τέσσερις φορές την ημέρα για 3 με 7 μέρες στην μη επιπλεγμένη κυστίτιδα. Κεφαλοσπορίνες τέταρτης και πέμπτης γενιάς μπορούν να χρησιμοποιηθούν έναντι επιπλεγμένων λοιμώξεων.

3.6 Αμινοπενικιλίνες

Η αμπικιλίνη και η αμοξυκιλλίνη έχουν χρησιμοποιηθεί συχνά στο παρελθόν για την αντιμετώπιση λοιμώξεων ουροποιητικού, αλλά η αύξηση αντοχής σε αυτές σε ποσοστό 40-60% στα συχνότερα απομονωθέντα στελέχη οδήγησε σε μείωση της χρήσης αυτών των φαρμάκων (Gupta et al., 2011; Hooton and Stamm, 1991). Η επίδραση των αντιβιοτικών αυτών στη φυσιολογική χλωρίδα κόλπου και εντέρου μπορεί να οδηγήσει σε επαναλοίμωξη από ανθεκτικά στελέχη και συχνά οδηγεί σε μυκητίαση κόλπου (Iravani, 1991). Η προσθήκη του κλαβουλανικού οξέος (αποκλειστή β-λακταμασών) στην αμοξυκιλλίνη (συνδυασμός augmentin), έχει ως αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη δραστηριότητα έναντι μικροοργανισμών ανθεκτικών στην

αμοξυκιλλίνη λόγω παραγωγής β-λακταμάσης. Ωστόσο, το υψηλό κόστος και η αυξημένη πρόκληση γαστρεντερικών διαταραχών μειώνουν τη χρήση του συνδυασμού αυτού. Τα παράγωγα πενικιλίνης ευρέως φάσματος (π.χ. πιβμεκιλλινάμη, πιπερακιλλίνη, μεζλοκιλλίνη, αζλοκιλλίνη) διατηρούν τη δραστηριότητα της αμπικιλίνης έναντι των εντεροκόκκων και πολλών ανθεκτικών στην αμπικιλίνη Gram (-) βακίλλων, με αποτέλεσμα να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων ουροποιητικού, αλλά και για την αρχική αντιμετώπιση οξείας μη επιπλεγμένης πυελονεφρίτιδας της κοινότητας (αν και υπάρχουν λιγότερο ακριβά αντιβιοτικά, παρόμοιας αποτελεσματικότητας).

3.7 Αμινογλυκοσίδες

Οι αμινογλυκοσίδες αποτελούν την αντιβιοτική αγωγή εκλογής για εμπύρετη λοίμωξη ουροποιητικού, στα πλαίσια φαρμακευτικής αντιμετώπισης χρησιμοποιώντας συνδυασμό αυτών με τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη ή αμπικιλίνη. Καθώς προκαλούν ωτοτοξικότητα και νεφροτοξικότητα, οι ασθενείς που τις λαμβάνουν θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για εμφάνιση ακουστικής ή νεφρικής βλάβης. Θεραπευτικά σχήματα αμινογλυκοσιδών άπαξ ημερησίως έχουν θεσπιστεί για την εξάλειψη μικροοργανισμών και την επίτευξη ιδανικής ισορροπίας μεταξύ μέγιστων επιπέδων συγκέντρωσης τους και ελάχιστης ανασταλτικής πυκνότητας, αλλά και τη μείωση της πιθανότητας τοξικής τους δράσης (Nicolau et al., 1995). Η χορήγησή τους άπαξ ημερησίως προσφέρει πλεονεκτήματα όπως την μείωση της τοξικής δράσης τους που αυξάνεται ανάλογα με τη διάρκεια θεραπείας και μεγαλύτερη παρατεταμένη αποτελεσματική διάρκεια (Gilbert, 1991; Zhanel et al., 1991a,b). Συχνά χρησιμοποιούνται θεραπευτικά σχήματα με αρχικές δόσεις 5-7mg/kg γενταμυκίνης ή 5-7mg/kg τομπραμυκίνης, ενώ οι επόμενες δόσεις και τα μεσοδιαστήματα αυτών καθορίζονται από τη μέτρηση συγκέντρωσής τους στον ορό αίματος και νομογράμματα για τον έλεγχο μονοδοσικής ημερήσιας αγωγής. Οι δόσεις δίνονται στο διάστημα που καθορίζεται από τη συγκέντρωση του φαρμάκου ενός δείγματος που λαμβάνεται μετά την έναρξη της αρχικής έγχυσης. Για παράδειγμα, εάν η συγκέντρωση της αντιβίωσης στον ορό αίματος είναι 7 mg/mL στο χρονικό διάστημα 10 ωρών μετά την έναρξη της αγωγής, οι επόμενες δόσεις των 7 mg/kg θα πρέπει να χορηγούνται κάθε 36 ώρες. Μέσω αυτού του δοσολογικού σχήματος, παρατηρείται αυξημένη αποτελεσματικότητα και μείωση της συχνότητας εμφάνισης νεφροτοξικότητας ενώ ταυτόχρονα αποτελεί μια

οικονομικά αποδοτική μέθοδο για τη χορήγηση αμινογλυκοσιδών, με τη μείωση των απαιτούμενων νοσηλευτικών πράξεων και τον προσδιορισμό των επιπέδων τους στον ορό αίματος.

4. Επιλογή αντιβιοτικών

Τα αντιβιοτικά που είναι αποτελεσματικά έναντι λοιμώξεων ουροποιητικού είναι πολλά. Στους παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή ενός συγκεκριμένου αντιβιοτικού ως εμπειρική θεραπεία περιλαμβάνονται το αν η λοίμωξη είναι επιπλεγμένη ή όχι, το φάσμα δράσης του αντιβιοτικού έναντι του πιθανού παθογόνου μικροοργανισμού, το ιστορικό υπερευαισθησίας, οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. ηπατοτοξικότητα, νεφροτοξικότητα), οι οικολογικές επιπτώσεις χρήσης του αντιβιοτικού και το οικονομικό κόστος. Η ευαλωτότητα του μικροοργανισμού στα αντιβιοτικά και το οικονομικό κόστος μπορεί να ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ ασθενών στην κοινότητα και σε δομές υγείας αλλά και ανά γεωγραφικό τόπο. Επομένως, καθίσταται επιτακτική η ανάγκη κάθε κλινικός ιατρός να λαμβάνει υπόψιν τις τάσεις ευαισθησίας των μικροοργανισμών (μέσω αντιβιογραμμάτων) και το οικονομικό κόστος, ώστε να χρησιμοποιούνται επικαιροποιημένες πληροφορίες κατά την επιλογή αντιβιοτικών.

Η επίδραση των αντιβιοτικών στη φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερικές διαταραχές, κυρίως διαρροϊκές κενώσεις. Οι λοιμώξεις από *C. difficile* χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής, καθώς γίνονται ολοένα πιο συχνές και πιο ανθεκτικές στη θεραπευτική αγωγή. Στις ΗΠΑ το 2011, διαγνώστηκαν 453.000 περιστατικά ουρολοιμώξεων, οδηγώντας σε 29.000 θανάτους (Lessa et al., 2015). Στα αντιβιοτικά που είναι πιο πιθανό να προκαλέσουν λοίμωξη από *C. difficile* περιλαμβάνονται οι κεφαλοσπορίνες, η κλινδαμυκίνη, οι καρβαπενέμες, η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, οι φθοριοκινολόνες και οι συνδυασμοί πενικιλλίνης, ενώ οι μακρολίδες, οι τετρακυκλίνες και οι αμινογλυκοσίδες δεν σχετίζονται με τη λοίμωξη αυτή (Slimings, 2014). Η λοίμωξη από *C. difficile* επιβεβαιώνεται από την παρουσία διαρροϊκών κενώσεων (μη σχηματισμένα κόπρανα 3 ή περισσότερες φορές εντός 24ώρου) είτε απεικονιστικά (εμφάνιση ειλεού ή τοξικού megacolon) και θετικής παρουσίας *C. difficile* ή των τοξινών του σε κόπρανα είτε με επιβεβαίωση ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας ιστοπαθολογικά ή ενδοσκοπικά. Ο βαθμός φλεγμονής και ο κίνδυνος υποτροπής ή επιπλοκών καθορίζει τη θεραπευτική αντιμετώπιση της φλεγμονής, με θεραπεία εκλογής τη χρήση μετρονιδαζόλης ή

βανκομυκίνης. Σε πρόσφατα δεδομένα, η μετρονιδαζόλη συσχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας αγωγής και σοβαρότερη κλινική εικόνα. Επομένως, η μετρονιδαζόλη ενδείκνυται για ηπιότερες περιπτώσεις, ενώ σε πιο βαριές μορφές ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας συνιστάται η χρήση βανκομυκίνης (Bagdasarian et al., 2015).

5. Διάρκεια θεραπείας

Η διάρκεια θεραπευτικής αντιμετώπισης λοιμώξεων ουροποιητικού επηρεάζεται από πολλές μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένων της έκτασης και της διάρκειας ιστικής φλεγμονής, το μικροβιακό φορτίο στα ούρα, την συγκέντρωση αντιβιοτικού στα ούρα και παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν τον ξενιστή και τους φυσιολογικούς μηχανισμούς άμυνάς του.

Γ. Λοιμώξεις της ουροδόχου κύστης

1. Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα

Τα περιστατικά οξείας, μη επιπλεγμένης κυστίτιδας αποτελούν τη συντριπτική πλειοψηφία μεταξύ των λοιμώξεων ουροποιητικού και πολλά από αυτά αντιμετωπίζονται από παθολόγους και γενικούς ιατρούς, εκτός των ουρολόγων. Η πλειοψηφία αυτών εμφανίζεται σε γυναίκες. Ετησίως, περίπου 10% των γυναικών εμφανίζουν μια τέτοια ουρολοίμωξη και πάνω από το 50% των γυναικών θα εμφανίσουν ένα επεισόδιο οξείας κυστίτιδας κατά τη διάρκεια της ζωής τους (Foxman et al., 2000). Η μη επιπλεγμένη κυστίτιδα πιθανόν να εμφανιστεί και σε κορίτσια προεφηβικής ηλικίας, αλλά η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται σημαντικά κατά την όψιμη εφηβεία και κατά στο διάστημα μεταξύ 20-40 ετών. Στην ίδια ηλικιακή ομάδα, το ποσοστό γυναικών με λοίμωξη ουροποιητικού ανέρχεται σε 25-30% (Kunin, 1961). Πιο σπάνια, η οξεία κυστίτιδα μπορεί να εμφανιστεί σε νεαρούς άνδρες χωρίς ανατομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος (Krieger et al., 1993). Στους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται η σεξουαλική επαφή και η χρήση σπερματοκτόνων (Foxman, 2002; Handley et al., 2002; Hooton et al., 1996). Η μετάδοση των ουροπαθογόνων κατά την σεξουαλική επαφή έχει προταθεί μετά την ταυτοποίηση πανομοιότυπων στελεχών *E. coli* στη μικροβιακή χλωρίδα εντέρου και ουροποιητικού μεταξύ σεξουαλικών συντρόφων (Johnson and Stamm, 1989).

Η *E. coli* αποτελεί το παθογόνο αίτιο σε νεαρές γυναίκες με οξεία κυστίτιδα σε ποσοστό 75-90% (Latham et al., 1985; Ronald, 2002), ενώ ο *S. saprophyticus*, κοινός μικροοργανισμός του δέρματος, αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιτία οξείας κυστίτιδας σε νεαρές γυναίκες, καταλαμβάνοντας ποσοστό 10-20% (Jordan et al., 1980). Άλλα σπανιότερα αίτια μπορούν να θεωρηθούν στελέχη *Klebsiella*, *Proteus* και *Enterococcus*. Στους άνδρες, συχνότερα αίτια αποτελούν η *E. coli* και άλλα εντεροβακτηριοειδή.

1.1 Κλινική εικόνα

Στο επικυρωμένο ερωτηματολόγιο συμπτωματολογίας λοιμώξεων ουροποιητικού περιλαμβάνονται επτά συμπτώματα, τα οποία συχνά αναφέρονται σε περιστατικά λοίμωξης ουροποιητικού: συχνουρία, επιτακτικότητα, δυσουρία, ατελής κένωση, υπερηβικό άλγος, άλγος νεφρικής χώρας και αιματουρία. Με το

ερωτηματολόγιο αυτό, αξιολογείται ακόμα η σοβαρότητα της κλινικής εικόνας και των ενοχλήσεων, εκτός από την παρουσία ή απουσία συγκεκριμένων συμπτωμάτων, όπως αναφέρονται από τον ασθενή (Clayson et al., 2005). Η κυστίτιδα αποτελεί επιφανειακή φλεγμονή του βλεννογόνου της ουροδόχου κύστης, επομένως η παρουσία πυρετού, ρίγους και άλλα σημεία βαθύτερης φλεγμονής δεν είναι συχνά.

Παρά την αναφορά θολερών ή δύσσομων ούρων, μελέτες δεν έχουν ταυτοποιήσει αυτά τα συμπτώματα ως αξιόπιστους δείκτες παρουσίας λοίμωξης ουροποιητικού, ειδικά σε περίπτωση απουσίας ειδικής συμπτωματολογίας. Αν οι ασθενείς εμφανίζουν θολερά ή/και δύσσομα ούρα, χωρίς κανένα από τα τυπικά συμπτώματα, θα πρέπει να ενυδατωθούν καλύτερα και να αξιολογηθούν ξανά.

Η παρουσία πάνω από ενός συμπτώματος από τα προαναφερθέντα αυξάνει την πιθανότητα διάγνωσης λοίμωξης ουροποιητικού. Ωστόσο, η παρουσία δυσουρίας ως μοναδικό σύμπτωμα αποτελεί την πιο αξιόπιστη ένδειξη λοίμωξης ουροποιητικού και σχετίζεται με αυξημένη σοβαρότητα νόσου και ενόχλησης, συγκριτικά με άλλα τυπικά συμπτώματα λοίμωξης ουροποιητικού (Dune et al., 2017). Η διάγνωση μπορεί να είναι δυσχερής καθώς πολλοί ασθενείς που αναφέρουν συχνουρία, επιτακτικότητα ή και ακράτεια μπορεί να πάσχουν από άλλες παθολογικές διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος. Συνεπώς, κατά την εκτίμηση ασθενούς με συμπτώματα ενδεικτικά λοίμωξης ουροποιητικού, θα πρέπει να διερευνηθεί αν προϋπήρχαν συμπτώματα κένωσης της ουροδόχου κύστης. Επιπρόσθετα, η αναφορά αισθήματος καύσους, μπορεί να σχετίζεται με καύσος κατά την ούρηση (δυσουρία) ή καύσος στην περιοχή του κόλπου ή την ευρύτερη πυελική περιοχή, ανεξαρτήτων ούρησης, απαιτώντας περαιτέρω κλινικές πληροφορίες.

Σε ανάλυση εννέα μελετών (δημοσιευμένων μεταξύ 1965 και 2001), για τη διερεύνηση της συμβολής του κλινικού ιστορικού και της κλινικής εξέτασης στη σωστή διάγνωση οξείας μη επιπλεγμένης κυστίτιδας, διαπιστώθηκε πως στην περίπτωση απουσίας κολπικών ενοχλήσεων ή εκκρίσεων, ο συνδυασμός δυσουρίας και συχνουρίας μπορεί να υποδηλώσει την παρουσία λοίμωξης ουροποιητικού σε ποσοστό πάνω από 90%. Γενικά, η πιθανότητα λοίμωξης ουροποιητικού αυξάνεται με την παρουσία συχνουρίας, δυσουρίας, αιματουρίας και άλγους οσφύος με ευαισθησία της πλευροδιαφραγματικής γωνίας κατά την κλινική εξέταση (Bent et al., 2002).

Παρομοίως, σε πρόσφατη μετανάλυση 16 μελετών με συμμετοχή 3711 ασθενών, έγινε προσπάθεια συσχέτισης της διαγνωστικής ακρίβειας μεμονωμένων συμπτωμάτων με τα αποτελέσματα καλλιέργειας ούρων. Σε αυτή, η παρουσία

συχνουρίας, δυσουρίας, αιματουρίας, νυκτουρίας και επιτακτικότητας σχετίστηκε με αύξηση της πιθανότητας λοίμωξης ουροποιητικού, ενώ η παρουσία κολπικών εκκρίσεων με μείωση πιθανότητας λοίμωξης ουροποιητικού. Κατόπιν συσχέτισης της αιματουρίας με την παρουσία νιτρωδών σε εξέταση στικ ούρων, η πιθανότητα λοίμωξης ουροποιητικού ήταν τουλάχιστον 90% (Giesen et al., 2010).

Γενικότητα, η αιφνίδια εμφάνιση δυσουρίας και αλλαγής συμπτωμάτων ούρησης σχετίζεται με τη διάγνωση οξείας μη επιπλεγμένης κυστίτιδας.

1.2 Αντιμετώπιση οξείας κυστίτιδας

1.2.1 Επιλογή αντιβιοτικής αγωγής

Η επιλογή αντιβιοτικής αγωγής για την αντιμετώπιση οξείας μη επιπλεγμένης κυστίτιδας και οι συστάσεις για τη διαχείριση μη επιπλεγμένης κυστίτιδας σε γυναίκες, βασίζονται σε κατευθυντήριες οδηγίες της IDSA και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μικροβιολογίας και Λοιμωδών Νοσημάτων (Gupta et al., 2011). Γενικότερα, η επιλογή αντιβιοτικής αγωγής θα πρέπει να εξατομικεύεται βάσει του ιστορικού αλλεργιών, της συμμόρφωσης ασθενών, των τοπικών αντιβιογραμμάτων, της διαθεσιμότητας και του οικονομικού κόστους.

Η νιτροφουραντοΐνη διατηρεί πολύ καλό φάσμα δράσης και είναι καλά ανεκτή τα τελευταία 40 έτη. Με θεραπευτικό σχήμα 100mg ανά 12 ώρες για 5 ημέρες, αποτελεί ιδανική επιλογή ως πρώτης γραμμής θεραπεία εκλογής. Εμφανίζει ελάχιστα ποσοστά αντοχής και οικολογικών επιπτώσεων, ενώ εμφανίζει παρόμοια αποτελεσματικότητα με τη χορήγηση τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης για 3 ημέρες.

Η τριμεθοπρίμη και ο συνδυασμός τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης (ανά 12 ώρες για 3 ημέρες) αποτελούν αποτελεσματική και σχετικά όχι ακριβή επιλογή εμπειρικής αγωγής, οδηγώντας σε εξάλειψη των μικροοργανισμών από τα ούρα εντός 7 ημερών από την έναρξη αγωγής, σε ποσοστό περίπου 94% (Warren et al., 1999). Η χορήγησή τους συνιστάται σε περιοχές όπου τα ποσοστά αντοχής στελεχών *E. coli* στις ουσίες αυτές είναι κάτω από 20% (Gupta et al., 2011). Σε μονοθεραπεία, η τριμεθοπρίμη εμφανίζει παρόμοια αποτελεσματικότητα με το συνδυασμό τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης, όμως σχετίζεται με περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, πιθανά λόγω απουσίας της σουλφοναμίδης (Harbord and Gruneberg, 1981). Η μονοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με αλλεργία στις σουλφοναμίδες,

ωστόσο η τριμεθοπρίμη δύναται να προκαλέσει υπερευαισθησία και εξανθήματα που μπορεί να αποδοθούν εσφαλμένα στις σουλφοναμίδες (Alonso et al., 1992).

Η φωσφομυκίνη-τρομεταμόλη (φακελίσκος 3 gr σε εφάπαξ δόση) αποτελεί κατάλληλη επιλογή εμπειρικής αγωγής, σε περιπτώσεις χαμηλού ποσοστού αντοχής και τάσης ανεπιθύμητων ενεργειών, αλλά ίσως έχει μικρότερη αποτελεσματικότητα, συγκριτικά με άλλα αντιβιοτικά με βραχεία δοσολογικά σχήματα, σύμφωνα με το FDA (1997; Gupta et al., 2011).

Η πιβμεκιλινάμη (400mg ανά 12 ώρες για 3-7 ημέρες) αποτελεί κατάλληλη επιλογή εμπειρικής αγωγής σε περιοχές όπου είναι διαθέσιμη (μη διαθέσιμη σε μερικές ευρωπαϊκές χώρες, χωρίς άδεια ή διαθεσιμότητα στη Βόρεια Αμερική) λόγω χαμηλού ποσοστού αντοχής και τάσης ανεπιθύμητων ενεργειών, όμως ίσως έχει μικρότερη αποτελεσματικότητα συγκριτικά με άλλα διαθέσιμα αντιβιοτικά (Gupta et al., 2011).

Οι φθοριοκινολόνες έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για την αντιμετώπιση περιστατικών μη επιπλεγμένης κυστίτιδας και είναι αποτελεσματικές σε θεραπευτικό σχήμα 3 ημερών (Gupta et al., 2011). Εμφανίζουν αυξημένη τάση παράπλευρων απωλειών (π.χ. οικολογικών επιπτώσεων, μικροβιακής αντοχής) και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως τελευταία επιλογή για την αντιμετώπιση οξείας κυστίτιδας, (FDA, 2016, Gupta et al., 2011).

Τα β-λακταμικά αντιβιοτικά (π.χ. αμοξυκιλινή-κλαβουλανικό οξύ, κεφακλόρη, κεφποδοξίμη) παραμένουν επιλογές δεύτερης γραμμής για την μη επιπλεγμένη κυστίτιδα με θεραπευτικό σχήμα 3-7 ημερών (Gupta et al., 2011).

1.3 Διάρκεια θεραπευτικής αγωγής

Η διάρκεια αγωγής 3 ημερών παραμένει ιδανική για την αντιμετώπιση μη επιπλεγμένης κυστίτιδας σε γυναίκες (Norrby, 1990; Warren et al., 1999). Σε ανασκόπηση πάνω από 300 ξεχωριστών κλινικών μελετών δοσολογικών σχημάτων εφάπαξ, 3 ημερών ή 7 ημερών με τριμεθοπρίμη, τριμεθοπρίμη- σουλφαμεθοξαζόλη, φθοριοκινολόνες και β-λακταμικά αντιβιοτικά, διαπιστώθηκε πως το σχήμα 3 ημερών εμφάνισε μεγαλύτερο ποσοστό αποτελεσματικότητας συγκριτικά με το χορήγηση άπαξ δόσης, ανεξαρτήτως αντιβιοτικού. Η θεραπεία 3 ημερών με τριμεθοπρίμη ή τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη εμφάνισε παρόμοια θεραπευτικά ποσοστά με τη θεραπεία 7 ημερών και χαμηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών, παρόμοιο με αυτό της μιας ημέρας και χαμηλότερο από το αντίστοιχο των 7 ημερών (Charlton et al., 1976;

Kunin, 1985; McCue, 1986; Warren et al., 1999). Λόγω υψηλότερου ποσοστού ανεπιθύμητων ενεργειών, η διάρκεια θεραπείας 7 ημερών συνιστάται σε γυναίκες με συμπτωματολογία διάρκειας πάνω από μία εβδομάδα, άντρες και σε επιπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού. Άλλα θεραπευτικά σχήματα περιλαμβάνουν τη χορήγηση νιτροφουραντοΐνης για 5 ημέρες και μιας δόσης φωσφομυκίνης.

1.4 Οικονομικό κόστος

Το κόστος αντιμετώπισης λοιμώξεων ουροποιητικού περιλαμβάνει το κόστος αρχικής εκτίμησης για τη διάγνωση, το κόστος του αντιβιοτικού και των πιθανών συνεπειών. Η αποτελεσματικότητα έναντι του πιο συχνού ουροπαθογόνου μικροοργανισμού, του *E. coli* αποτελεί την πιο σημαντική ένδειξη σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας. Όσο χαμηλότερη είναι η αποτελεσματικότητα έναντι του μικροοργανισμού, τόσο συχνότερες είναι οι επισκέψεις του ασθενούς, η πιθανότητα εμφάνισης πυελονεφρίτιδας και το κόστος των επανελέγχων. Η τιμή του αντιβιοτικού αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας (Rosenberg, 1999).

1.5 Τακτικοί έλεγχοι

Η συμπτωματολογία λοίμωξης ουροποιητικού υποχωρεί εντός 72 ωρών μετά την έναρξη αντιβιοτικής αγωγής, σε περίπου 90% των γυναικών (Fihn et al., 1985). Η καλλιέργεια επανελέγχου δεν είναι απαραίτητη σε γυναίκες με υποχώρηση συμπτωματολογίας μετά την θεραπευτική αγωγή, ενώ περαιτέρω ουρολογική εξέταση δεν είναι απαραίτητη σε γυναίκες που ανταποκρίνονται στην αγωγή (Abarbanel et al., 2003; Lipsky, 1989). Ωστόσο, οι λοιμώξεις ουροποιητικού στους άνδρες θα πρέπει να θεωρηθούν ως επιπλεγμένες, μέχρι αποδείξεως του εναντίου. Σε μελέτη διαπιστώθηκε πως σε περίπου 50 % των περιπτώσεων λοιμώξεων ουροποιητικού σε άνδρες, υπάρχει κάποια λειτουργική ή ανατομική ανωμαλία (Andrews et al., 2002). Ακόμη, σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στη θεραπεία, θα πρέπει να ακολουθήσει διερεύνηση επιπλεγμένης λοίμωξης ουροποιητικού, με κατάλληλες μικροβιολογικές αναλύσεις.

2. Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού

Η εμφάνιση 2 περιστατικών λοιμώξεων ουροποιητικού σε χρονικό διάστημα έξι μηνών ή 3 ή και περισσότερων περιστατικών σε χρονικό διάστημα ενός έτους ορίζεται ως υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού και είναι συχνές σε κατά τ'άλλα υγιείς γυναίκες. Όντως, το ποσοστό εμφάνισης τουλάχιστον ενός περιστατικού λοίμωξης ουροποιητικού (με επιβεβαιωμένη καλλιέργεια ούρων) σε διάστημα έξι μηνών ήταν 20% σε υγιή πληθυσμό νεαρών γυναικών (Foxman et al., 2000), ενώ το ποσοστό αυτό εμφανίζεται 20-30% σε άλλες μελέτες (Albert et al., 2004; Gupta et al., 2001a,b). Η παρουσία ιστορικού προηγούμενης λοίμωξης ουροποιητικού αποτελεί αδιαμφισβήτητα έναν από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης νέας λοίμωξης. Πιθανολογείται πως οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού οφείλονται δευτεροπαθώς σε επιμονή παρουσίας του μικροοργανισμού εντός του ουροποιητικού συστήματος είτε πιο συχνά, σε νέα επαναμόλυνση. Στην περίπτωση επιμονής (από το ίδιο στέλεχος μικροοργανισμού), συχνά εμφανίζεται υποτροπή λοίμωξης σε σύντομο χρονικό διάστημα, ενώ σε επαναμόλυνση γενικότερα εμφανίζεται μεταγενέστερα. Οι υποτροπές προκαλούνται είτε από τον ίδιο μικροοργανισμό (σε διάστημα πάνω από δυο εβδομάδες μετά τη θεραπεία) είτε από διαφορετικό μικροοργανισμό. Οι υποτροπές μπορούν να προκληθούν από ουροπαθογόνα της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου δια της ανιούσας οδού ή από εκ νέου ενεργοποίηση των μικροοργανισμών σε υποεπιθηλιακές ενδοκυττάριας δεξαμενές. Σε εμφάνιση υποτροπής λοίμωξης ουροποιητικού σε άνδρες, τίθεται η υποψία παρουσίας ανατομικών ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος.

2.1 Κλινική αξιολόγηση

Κατά την κλινική αξιολόγηση γυναικών με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη βαρύτητα στην πρόληψη των υποτροπών με ανάδειξη των παραγόντων κινδύνου και αλλαγή συνηθειών που μπορεί να συμβάλλουν στην εμφάνιση των υποτροπών. Κατά τη λήψη ιστορικού και την κλινική εξέταση, θα πρέπει να διερευνηθεί τυχόν ύπαρξη ανατομικών ή λειτουργικών διαταραχών του ουροποιητικού συστήματος, που μπορεί να προδιαθέτουν στην εμφάνιση υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού. Σε ανάδειξη κάποιας τέτοιας διαταραχής, οι λοιμώξεις αυτές θα πρέπει να οριστούν ως επιπλεγμένες.

Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού είναι επιτακτική. Ιδιαίτερη έμφαση θα πρέπει να δοθεί στον ακριβή αριθμό των προηγούμενων λοιμώξεων ουροποιητικού, τη συχνότητα εμφάνισής τους, τα αποτελέσματα καλλιέργειών ούρων, τη συνυπάρχουσα συμπτωματολογία και την αναγνώριση παραγόντων κινδύνου. Σε παρουσία συμπτωματολογίας πνευματουρίας, αποβολής κοπρανώδους περιεχομένου από τα ούρα και δυσκοιλιότητας, σε ιστορικό εκκολπωματίτιδας, χειρουργικής επέμβασης ή ακτινοβολίας στην περιοχή της πυέλου, θα πρέπει να διερευνηθεί τυχόν παρουσία κυστεοεντερικού ή κυστεοκολπικού συριγγίου. Σε παρουσία συμπτωματολογίας από το έντερο, όπως σε χρόνια δυσκοιλιότητα, παρουσία διαρροϊκών κενώσεων και ακράτειας κοπράνων, λαμβάνονται επιπλέον πληροφορίες με σκοπό την ταυτοποίηση αναστρέψιμων παραγόντων κινδύνου. Ακόμη, θα πρέπει να εξεταστούν το ιστορικό προηγούμενης θεραπευτικής αντιμετώπισης και συμμόρφωσης της ασθενούς στη θεραπεία. Στους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού σε γυναίκες περιλαμβάνονται οι σεξουαλικές επαφές, ο καινούριος σεξουαλικός σύντροφος εντός του προηγούμενου έτους, η εμμηνόπαυση, η χρήση σπερματοκτόνων, η παρουσία οικογενειακού ιστορικού υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού στη μητέρα και η πρόσφατη χρήση αντιβιοτικής αγωγής (Dielubanza and Schaeffer, 2011; Hooton et al., 1996; Scholes et al., 2000, 2010). Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, στους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται η ακράτεια, ο αυξημένος υπολειπόμενος όγκος ούρησης, το ιστορικό λοιμώξεων ουροποιητικού πριν την εμμηνόπαυση και η παρουσία κυστεοκήλης (Raz et al., 2000).

Κατά την κλινική εξέταση, η ψηλάφηση της υπερηβικής περιοχής και η εξέταση της πυέλου είναι πολύ σημαντικές καθώς η παρουσία διατεταμένης ουροδόχου κύστης μπορεί να υποδηλώνει αυξημένο υπολειπόμενο όγκο ούρησης που συμβάλλει στην ανάπτυξη μικροβιουρίας. Ειδικά σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, θα πρέπει να εξεταστεί η παρουσία ή όχι κολπικής ατροφίας κατά την πυελική εξέταση. Ακόμη, η παρουσία πρόπτωσης πυελικών οργάνων ή εκκολπώματος ουρήθρας μπορεί να αποτελεί αίτιο υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού.

Σε ιστορικό υποτροπών, η εργαστηριακή ανάλυση ούρων (ειδικά μικροσκοπική εξέταση και καλλιέργεια ούρων) είναι απαραίτητη. Πολλοί ασθενείς λαμβάνουν αγωγή βάσει συμπτωματολογίας (που μπορεί να αλληλεπικαλύπτεται με συμπτώματα αποθήκευσης ούρων) και επομένως ίσως ακατάλληλη αγωγή για λοίμωξη ουροποιητικού. Θεωρείται σημαντικό για τέτοιους ασθενείς να αποσαφηνίζεται ποια συμπτώματα οφείλονται σε μικροβιουρία. Ακόμη, η ποσοτική εκτίμηση του

μικροβιακού φορτίου, του στελέχους και του προφίλ ευαισθησίας και αντοχής αποτελούν σημαντικές πληροφορίες. Η χρήση καλλιέργειας ούρων σε γυναίκες με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού οδήγησαν σε μείωση των νοσηλειών και της χρήσης ενδοφλέβιας αντιβιοτικής αγωγής για την αντιμετώπισή τους (Suskind et al., 2016).

Ο απεικονιστικός έλεγχος του ουροποιητικού συστήματος και η κυστεοσκόπηση δεν είναι απαραίτητες εξετάσεις για το σύνολο των γυναικών με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού. Ο απεικονιστικός έλεγχος σε γυναίκες χωρίς υπόνοια επιπλεγμένης λοίμωξης δεν συνιστάται βάσει κατευθυντήριων οδηγιών Ευρώπης και Αμερικής (Dason et al., 2011; EAU Guidelines, 2015; Segal et al., 2000). Ωστόσο, σε γυναίκες με παράγοντες κινδύνου εμφάνισης επιπλεγμένης λοίμωξης, κατά τη διερεύνηση θα πρέπει να διενεργούνται η κυστεοσκόπηση και κάποια απεικονιστική εξέταση. Κατά την αξιολόγηση αυτών, μπορεί να ανευρεθούν λίθοι νεφρών ή ουροδόχου κύστης, νεοπλάσματα, συρίγγια, ανατομικές ανωμαλίες (συμπεριλαμβανομένων των νεφρικών ουλών και της θηλώδους νέκρωσης). Ενδείξεις διερεύνησης των ασθενών με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού αποτελούν το ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων ή κακώσεων ουροποιητικού, νεφρικών λίθων ή λίθων ουροδόχου κύστης, αθρόας μακροσκοπικής αιματουρίας μετά την αγωγή, συμπτωματολογίας απόφραξης (παθολογική ουροροομετρία, αυξημένο υπολειπόμενο όγκο ούρησης), παρουσίας μικροοργανισμών που διασπούν την ουρία στην καλλιέργεια ούρων, κακοήθειας κοιλίας ή πυέλου, σακχαρώδη διαβήτη ή ανοσοκαταστολή, επιμονής μικροοργανισμών μετά της αγωγής, πνευματουρίας, αναερόβιων μικροοργανισμών, ιστορικού εκκολπωματίτιδας και συχνών επεισοδίων πυελονεφρίτιδας) (Dason et al., 2011). Για τον απεικονιστικό έλεγχο, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος των νεφρών και της ουροδόχου κύστης και ακτινογραφία νεφρών, ουρητήρων και ουροδόχου κύστεως. Η αξονική τομογραφία (CT) μπορεί να είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις υψηλής υποψίας επιπλεγμένης λοίμωξης και απουσίας παθολογικών ευρημάτων σε απεικονιστικό έλεγχο με τις προηγούμενες εξετάσεις. Η αξονική τομογραφία παρέχει επιπλέον ανατομικές και δομικές πληροφορίες σε ασθενείς με λιθίαση ή απόφραξη γενικότερα. Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ο έλεγχος πιθανής εγκυμοσύνης είναι απαραίτητος πριν τη διενέργεια απεικονιστικών εξετάσεων όπως η CT (Fairchild et al., 1982).

Συχνά κατά την εκτίμηση γυναικών με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού, συνιστάται ενδοσκοπικός έλεγχος της ουροδόχου κύστης

(κυστεοσκόπηση), όμως τεκμηριώνεται από πολλές μελέτες πως η κυστεοσκόπηση δεν προσφέρει επιπρόσθετες πληροφορίες από τον απεικονιστικό έλεγχο, ειδικά σε μη επιλεγμένες λοιμώξεις (Lawrentschuk et al., 2006; Pagano et al., 2017; van Haast et al., 2001). Επομένως, σε περιπτώσεις που έχει προηγηθεί απεικονιστικός έλεγχος, δεν θα πρέπει να προτείνεται η διενέργεια κυστεοσκόπησης, ιδιαίτερα σε μη επιλεγμένες λοιμώξεις, αλλά κυρίως σε επιλεγμένες.

2.2 Βακτηριακή εμμονή

Σε περίπτωση λοίμωξης ουροποιητικού με αιφνίδια έναρξη συμπτωμάτων και θετικής καλλιέργειας ούρων, η μη ανταπόκριση στη χορηγηθείσα αντιβιοτική αγωγή βάσει αντιβιογράμματος, θέτει την υποψία βακτηριακής εμμονής. Η συχνότητα βακτηριακής εμμονής σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού είναι σχετικά μικρή, ωστόσο σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να διερευνηθεί η αιτία βακτηριακής εμμονής, μέσω απεικονιστικών εξετάσεων και κυστεοσκόπησης. Συνήθως συνυπάρχουν αναστρέψιμες διαταραχές ουροποιητικού συστήματος, οι οποίες προκαλούν την βακτηριακή εμμονή λόγω αδυναμίας των αντιβιοτικών να αντιμετωπίσουν και να εξαλείψουν τη λοίμωξη. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις, η χειρουργική αφαίρεση του αιτίου πρόκλησης της μικροβιουρίας μπορεί να εξαλείψει τις λοιμώξεις (Stamey, 1980).

Η κατάλληλη διερεύνηση της βακτηριακής εμμονής περιλαμβάνει την ενδοσκοπική εκτίμηση της ουροποιητικής οδού και απεικονιστικές εξετάσεις. Η ανίχνευση του αιτίου μπορεί να επιτευχθεί μέσω της κυστεοσκόπησης, του υπερηχογραφικού ελέγχου και της αξονικής τομογραφίας. Η κυστεογραφία ούρησης παρέχει επιπλέον πληροφορίες σε υποψία κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης ή τμήματος ουρητήρα χωρίς περισταλτισμό. Η μαγνητική τομογραφία πυέλου συμβάλλει στην ταυτοποίηση εκκολπωμάτων ουρήθρας ενώ η ανιούσα ουρηθρογραφία ενδείκνυται σε περιπτώσεις υποψίας στενώματος ουρήθρας.

Οι νεφρικοί λίθοι από στρουβίτη αποτελούν τη συχνότερη αιτία βακτηριακής εμμονής. Διάφοροι μικροοργανισμοί που διασπών την ουρία, όπως ο *Proteus mirabilis*, συμβάλλουν στην ανάπτυξη τέτοιων φλεγμονωδών λίθων. Οι μικροοργανισμοί αυτοί προκαλούν αλκαλοποίηση των ούρων, λόγω καθίζησης ασβεστούχων και φωσφορικών αλάτων αλλά και αλάτων μαγνησίου και αμμωνίου τα οποία συμβάλλουν στην ανάπτυξη λίθων στρουβίτη μέσω διακλαδώσεων. Οι

μικροοργανισμοί εντός των στρωμάτων των λίθων συχνά διαφεύγουν της θεραπευτικής αγωγής, με αποτέλεσμα η αρνητική καλλιέργεια ούρων μετά την αγωγή να μην τεκμηριώνει την παρουσία τους. Ο σχηματισμός περαιτέρω αποικιών σε τυχόν λίθους οξαλικού ασβεστίου και απατίτη δύναται να συμβάλλει στην εμφάνιση βακτηριακής εμμονής. Στους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης φλεγμονωδών λίθων περιλαμβάνονται η μακρόχρονη παρουσία ξένων σωμάτων (π.χ. καθετήρα), η εκτροπή ούρων και άλλες διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος που ευνοούν τη στάση των ούρων. Για την εξάλειψη της βακτηριακής εμμονής σε ασθενείς με φλεγμονώδεις λίθους, συνιστάται η χειρουργική αφαίρεση των λίθων υπό ασφαλείς συνθήκες (American Urological Association, 2014). Σε ασθενείς με αυξημένο υπολειπόμενο όγκο ούρησης ή παρουσία φλεγμονωδών λίθων που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, προτείνεται η χημειοπροφύλαξη σε συνδυασμό με χορήγηση ακετουδροξαμικού οξέος (American Urological Association, 2014).

Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού, η ανάγκη αντιμετώπισης λίθων που δεν προκαλούν απόφραξη παραμένει υπό αμφισβήτηση. Συγκεκριμένα χαρακτηριστικά ασθενών λειτουργούν ως προδιαθεσικοί παράγοντες για εμφάνιση υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού παρά την πλήρη αφαίρεση λίθων, όπως η μαύρη φυλή, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η αρτηριακή υπέρταση (Omar et al., 2015). Στην ανάλυση αυτή, συμμετείχαν 120 ασθενείς και το 50% αυτών εμφάνισε πλήρη απουσία λοίμωξης στο χρονικό διάστημα ενός έτους μετά τη χειρουργική αφαίρεση λίθων. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για να καθοριστεί το αν η αφαίρεση μικρών λίθων που δεν προκαλούν απόφραξη, συμβάλλει στη μείωση εμφάνισης υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού.

2.3 Αντιμετώπιση

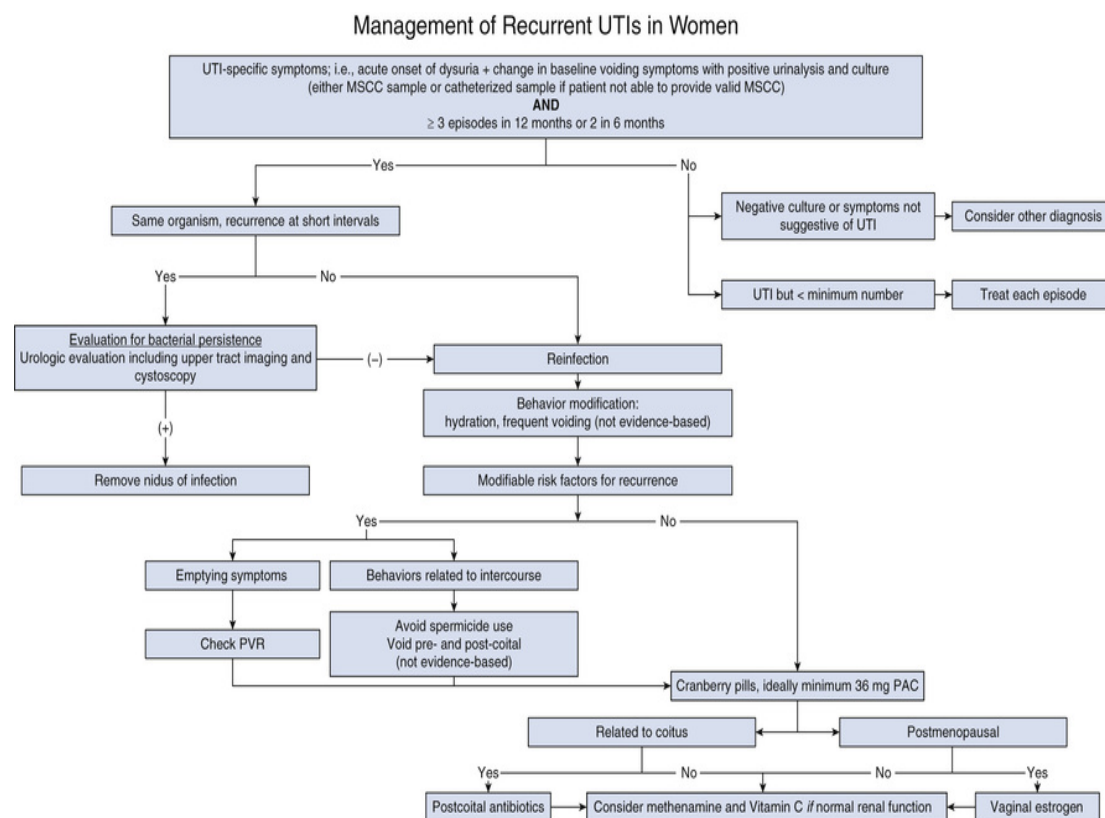
Στην πλειοψηφία των γυναικών με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, δεν ανιχνεύονται ανατομικές διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος. Στα πλαίσια θεραπευτικής αντιμετώπισης και μείωσης πιθανότητας εμφάνισης ουρολοιμώξεων περιλαμβάνονται η αλλαγή συνηθειών, η χρήση μη αντιβιοτικών μέτρων, η χρήση αντιβιοτικής αγωγής ως τελικό εργαλείο και η χημειοπροφύλαξη.

Η κατάλληλη κρίση χορήγησης αντιβιοτικών είναι επιτακτική, λόγω της διαδεδομένης χρήσης αντιβιοτικών ευρέως φάσματος και της αυξανόμενης συχνότητας πολυανθεκτικών μικροοργανισμών.

Η ανάπτυξη πολυανθεκτικών μικροοργανισμών σχετίζεται με αυξανόμενη συχνότητα παρατεταμένης νοσηλείας και σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου. Η μικροβιακή αντοχή καταγράφεται ως μια από τις σοβαρότερες θανατηφόρες απειλές από το Κέντρο ελέγχου και πρόληψης νοσημάτων (CDC). Ετησίως, πολυανθεκτικοί μικροοργανισμοί μολύνουν πάνω από δυο εκατομμύρια ασθενείς, οδηγώντας σε πάνω από 20.000 θανάτους (CDC, 2014).

Για τον περιορισμό της κατάχρησης αντιβιοτικών και διατήρησης της αποτελεσματικότητάς του, έχουν θεσπιστεί προγράμματα διαχείρισης αντιβιοτικών με αποτέλεσμα τη βελτίωση παραμέτρων συνταγογράφησης αντιβιοτικών, των κλινικών αποτελεσμάτων, τη μείωση ανεπιθύμητων ενεργειών και τη βελτίωση ευαλωτότητας σε συγκεκριμένα αντιβιοτικά (Barlam et al., 2016). Όντως, σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, αποδείχτηκε τα προγράμματα αυτά οδήγησαν σε βελτίωση συμμόρφωσης με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών και σε μείωση της διάρκειας των θεραπευτικών σχημάτων (Davey et al., 2017).

Εικόνα 3. Διαχείριση υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού (EAU Guidelines, 2021).



2.3.1 Αλλαγή συνηθειών

Είναι κλινικά αποδεκτό πως η αλλαγή συνηθειών-τροποποίηση συμπεριφοράς αποτελεί δικαιολογημένη επιλογή για τη μείωση εμφάνισης υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού, παρά τη σχετική έλλειψη επιστημονικών δεδομένων. Με την αλλαγή συνηθειών, υπάρχουν ελάχιστοι ή μηδενικοί κίνδυνοι και η συνολική υγεία της ουροδόχου κύστης βελτιώνεται. Πολλές γυναίκες επιρρεπείς σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού αναγνωρίζουν πως δεν λαμβάνουν επαρκείς ποσότητες υγρών και συχνά δεν ουρούν για μεγάλα χρονικά διαστήματα, παρά την ανάγκη τους αυτή. Η επαρκής ενυδάτωση συνιστάται για την ενίσχυση της έμφυτης ανοσολογικής απόκρισης με την απομάκρυνση των επιθηλιακών κυττάρων και την απομάκρυνση με μηχανικό τρόπο (μέσω της ροής των ούρων) των προσκολλημένων σε αυτά μικροοργανισμών. Σε πρόσφατη μελέτη σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού, διαπιστώθηκε πως η αύξηση της ενυδάτωσης σε 1,5 λίτρο ημερησίως οδήγησε σε σημαντική μείωση των περιστατικών κυστίτιδας (Hooton et al., 2018). Παρομοίως, η συχνή κένωση των ούρων βοηθά την ουροδόχο κύστη να είναι συχνότερα άδεια, που είναι πολύ σημαντικό για γυναίκες με τάση να συγκρατούν τα ούρα τους για μεγάλα χρονικά διαστήματα ή γυναίκες που δεν αδειάζουν επαρκώς την ουροδόχο κύστη τους κατά την ούρηση. Η σεξουαλική επαφή αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση λοίμωξης ουροποιητικού, λόγω παροδικής αύξησης της μικροβιουρίας. Επομένως, η κένωση ούρων μετά τη σεξουαλική επαφή συμβάλλει στη μείωση της πιθανότητας εξέλιξης της μικροβιουρίας σε εκδήλωση κλινικής συμπτωματολογίας λοίμωξης ουροποιητικού. Με την ίδια λογική, η κένωση ούρων πριν τη σεξουαλική επαφή μπορεί επίσης να συμβάλλει στη μείωση της πιθανότητας αυτής. Η χρήση σπερματοκτόνων (nonoxynol 9) έχει συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης λοίμωξης ουροποιητικού, καθώς συμβάλλουν στη μείωση του πληθυσμού της φυσιολογικής χλωρίδας του κόλπου και στην τροποποίηση του κολπικού pH, καθιστώντας το περιβάλλον πιο ευάλωτο στην ανάπτυξη ουροπαθογόνων (Fihn et al., 1985, 1996; Handley et al., 2002). Ακόμη, υπάρχουν υποθέσεις πως η αποτρίχωση της υπερηβικής περιοχής και η χρήση στενών εσωρούχων μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη υποτροπιάζουσων λοιμώξεων, χωρίς όμως επιστημονικά δεδομένα.

2.3.2 Έναρξη αγωγής με αυτοδιάγνωση

Μια ευρέως διαδεδομένη πρακτική για την αντιμετώπιση ασθενών με υψηλή πιθανότητα εμφάνισης λοίμωξης ουροποιητικού αποτελεί η χορήγηση οδηγιών έναρξης αντιβιοτικής αγωγής άμεσα, με την έναρξη τυπικής συμπτωματολογίας λοίμωξης ουροποιητικού, ορισμένες φορές χωρίς τη λήψη καλλιέργειας ούρων ή επικοινωνίας με ιατρό. Παρόλο που με αυτή την πρακτική, ενθαρρύνονται οι κατάλληλοι ασθενείς να κάνουν αυτοδιάγνωση και να έχουν άμεση πρόσβαση σε αντιβιοτικά, έρχεται σε αντίθεση με τα θεσπισμένα πρωτόκολλα διαχείρισης αντιβιοτικών και με τη χρήση αντιβιοτικών βάσει αντιβιογράμματος. Σε πολλές μελέτες υπέρ της τακτικής αυτής, αναφέρεται πως οι ασθενείς αποκτούν πολύ καλή ικανότητα διάγνωσης και λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή μόνο όταν είναι απαραίτητο (Gupta et al., 2001a,b; Schaeffer and Stuppy, 1999). Αρχικά, η τακτική αυτή βασιζόταν στη λήψη δειγμάτων ούρων από τους ασθενείς και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων καλλιέργειας, μετά την έναρξη της αντιβιοτικής αγωγής. Ωστόσο, με τον καιρό, η λήψη δειγμάτων ούρων περιορίστηκε με τους ασθενείς πλέον να ξεκινούν αντιβιοτική αγωγή, χωρίς προσπάθεια επιβεβαίωσης της λοίμωξης ουροποιητικού ή απομόνωσης του αιτιολογικού παράγοντα και του προφίλ ευαισθησίας του.

Στο παρελθόν, η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων των ασθενών βασιζόταν σε ευρέως φάσματος αντιβιοτικά και οι φθοριοκινολόνες θεωρούνται ιδανικά αντιβιοτικά για την έναρξη αγωγής με αυτοδιάγνωση. Η πρακτική αυτή διευκολύνει το ιατρικό προσωπικό καθιστώντας ευκολότερη την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών, όμως βασίζεται στην αυτοδιάγνωση και επομένως επιδεινώνει την υπερβολική χρήση αντιβιοτικών. Πολλοί ασθενείς με ιστορικό λοιμώξεων ουροποιητικού εμφανίζουν έντονο άγχος λόγω του φόβου εμφάνισης του επόμενου περιστατικού λοίμωξης ουροποιητικού, με αποτέλεσμα πολλοί από αυτούς να λαμβάνουν πρόωρα και πολλές φορές λανθασμένα αντιβιοτική αγωγή όταν παρατηρούν οποιαδήποτε αλλαγή στις συνήθειες ούρησης. Συχνά, οι ασθενείς εκτιμούν πως έχουν λοίμωξη ουροποιητικού με την ελάχιστη αύξηση επιτακτικότητας, ή ήπιας δυσφορίας κατά την ούρηση. Συνεπώς, παραμένει η υπόθεση πως πολλοί ασθενείς μπορεί να μην μπορούν να διαγνώσουν σωστά αν έχουν λοίμωξη ουροποιητικού, με αποτέλεσμα υψηλότερο κίνδυνο από όφελος κατά τη λήψη αντιβιοτικών με αυτή την πρακτική, όπου οι ασθενείς αυτοδιαγιγνώσκονται και λαμβάνουν μόνοι τους αγωγή, συχνά με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα.

Στις οδηγίες αντιμετώπισης υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού, πολλοί ειδικοί συνιστούν την έναρξη αγωγής με αναλγητικά για την αντιμετώπιση ενοχλητικών συμπτωμάτων κατά την έναρξη αυτών, τη λήψη καλλιέργειας ούρων και την παρακολούθηση της κλινικής εικόνας, μέχρι την εμφάνιση κλινικά σημαντικών συμπτωμάτων. Σε παραμονή των ενοχλήσεων πάρα τη χορήγηση αναλγητικών, μπορεί να γίνει έναρξη αντιβιοτικής αγωγής (σε συμφωνία με τα αντιβιογράμματα ανά γεωγραφική περιοχή) και τροποποίηση ή συνέχιση αυτής με το αποτέλεσμα της καλλιέργειας ούρων. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η συμπτωματολογία είναι παροδική και δεν σχετίζεται με λοίμωξη από μικρόβιο αλλά είναι αυτοπεριοριζόμενη. Με τον τρόπο αυτό, περιορίζεται η υπερκατανάλωση αντιβιοτικών.

2.3.3 Χημειοπροφύλαξη

Άλλη μέθοδος θεραπευτικής αντιμετώπισης των υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού είναι η χημειοπροφύλαξη, χορήγηση χαμηλής δόσης αντιβιοτικού ημερησίως. Η μέθοδος αυτή έχει ιδιαίτερη απήχηση καθώς συγκεκριμένοι αντιμικροβιακοί παράγοντες (αντιβιοτικά) εξαλείφουν παθογόνους μικροοργανισμούς από τις ενδοκυττάρειες δεξαμενές-αποικίες (IBC) που βρίσκονται στα επιθηλιακά κύτταρα του κόλπου και του εντέρου, χωρίς να προωθούν μηχανισμούς ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής. Σε πολλές μελέτες, προτείνεται η χρήση τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης, τριμεθοπρίμης μόνο, νιτροφουραντοΐνης, κεφαλεξίνης (χαμηλής δόσης) και φθοριοκινολονών και άλλων μη χρησιμοποιούμενων πλέον αντιβιοτικών (Bailey et al., 1971; Martinez et al., 1985; Nicolle, et al., 1989; Raz and Boger, 1991; Stamm et al., 1980a). Σε ορισμένες από αυτές τις μελέτες (σε μερικές υπήρχε ομάδα ελέγχου με εικονικό φάρμακο-placebo), οι ασθενείς με καθημερινή λήψη χημειοπροφύλαξης για χρονικό διάστημα από 6 μήνες ως ένα έτος, εμφάνισαν χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης λοιμώξεων ουροποιητικού (συγκριτικά με τις ομάδες placebo ή με τις ομάδες ελέγχου). Παρόλο που βάσει αυτών των μελετών, συμπεραίνεται πως η καθημερινή χορήγηση χαμηλής δόσης αντιβιοτικών ήταν ασφαλής και αποτελεσματική, έγιναν αναφορές αυξημένης συχνότητας λοιμώξεων ουροποιητικού από άλλους μικροοργανισμούς εκτός *E. coli*.

Σε Cochrane ανασκόπηση του 2004 σχετικά με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού σε μη εγκύους γυναίκες, αποδείχτηκε πως γυναίκες με μη επιπλεγμένες υποτροπιάζουσες λοιμώξεις εμφάνισαν μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης λοίμωξης

κατά τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης για διάστημα 6-12 μηνών (Albert et al., 2004). Στην ανασκόπηση αυτή συμπεριλαμβάνονταν συνολικά 1120 γυναίκες σε 19 τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδες ελέγχου. Στις μελέτες αυτές γινόταν σύγκριση της χρήσης αντιβιοτικών με εικονικό φάρμακο, διαφορετικών δοσολογιών του ίδιου αντιβιοτικού (π.χ. καθημερινή, εβδομαδιαία, μηνιαία χρήση, ή μετά την επαφή), διαφορετικών αντιβιοτικών, ή και αντιβιοτικών συγκριτικά με μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Στην πλειοψηφία αυτών, η διάρκεια παρακολούθησης και αγωγής ήταν έξι μήνες, ενώ μόνο σε μια ήταν ένα έτος. Η πιο πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη αυτών ήταν το 1995. Έγινε καταγραφή του αριθμού υποτροπών κατά τη διάρκεια της χημειοπροφύλαξης αλλά και μετά τη διακοπή αυτής, αλλά και των ανεπιθύμητων ενεργειών των χορηγούμενων αντιβιοτικών. Από τις μελέτες αυτές, διαπιστώθηκε πως η συνεχής αντιβιοτική αγωγή όντως οδηγούσε σε μείωση της πιθανότητας κλινικής και εργαστηριακής υποτροπής, ωστόσο οδηγούσε και σε αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω αντιβιοτικών.

Η παρακολούθηση των γυναικών για χρονικό διάστημα έξι μηνών μετά το πέρας της χημειοπροφύλαξης έγινε μόνο σε δυο μελέτες (Schaeffer et al., 1982; Stamm et al., 1980). Σε αυτές, η πιθανότητα εμφάνισης υποτροπής μεταξύ της ομάδας θεραπείας και της ομάδας εικονικού φαρμάκου ήταν παρόμοια, μετά τη διακοπή της χημειοπροφύλαξης. Επομένως, παρά την βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της χημειοπροφύλαξης, οι ασθενείς που την έλαβαν εμφάνιζαν μακροπρόθεσμα την ίδια πιθανότητα υποτροπής λοίμωξης με αυτές που δεν έλαβαν χημειοπροφύλαξη. Στις μελέτες που εκτιμήθηκε η χρήση αντιβιοτικής αγωγής μετά την επαφή, είτε συγκριτικά με εικονικό φάρμακο είτε με καθημερινή χρήση αντιβιοτικών, διαπιστώθηκε πως σε γυναίκες με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού με συσχέτιση αυτών με την σεξουαλική επαφή, η χρήση αντιβιοτικής αγωγής μετά την επαφή αποτελεί αποτελεσματική μέθοδο πρόληψης και είναι προτιμότερη από την καθημερινή χρήση αντιβιοτικών.

Παρόλο που η προφυλακτική χρήση αντιβιοτικών υποστηρίζεται από πολλούς κατόπιν και των συμπερασμάτων της συγκεκριμένης ανασκόπησης Cochrane, θα πρέπει να γίνει αναφορά σε ιδιαίτερα σημεία. Κατά την ανασκόπηση, αμφισβητήθηκε η ποιότητα μερικών κλινικών μελετών, με ειδικές αναφορές σχετικά με τον ασαφή καθορισμό επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων ουροποιητικού ως υποτροπιάζουσες, την ανάλυση των αποτελεσμάτων, την ανάλυση των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιβιοτικών και τον τακτικό έλεγχο των ασθενών. Παρά τη σαφή αποτελεσματικότητα

χορήγησης αντιβιοτικών για μακρύ χρονικό διάστημα, δεν υπήρξε κοινά ορισμένη διάρκεια της χημειοπροφύλαξης. Ακόμη, λόγω παλαιότητας των μελετών, τα επίπεδα αντοχής των αντιβιοτικών ήταν συγκριτικά χαμηλότερα με τα σύγχρονα επίπεδα αντοχής. Κρίνεται σαφές πως η μακρόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών αυξάνει τον γενικότερο κίνδυνο εμφάνισης πολυανθεκτικών μικροοργανισμών για τον συνολικό πληθυσμό. Ακόμη, λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, η παρατεταμένη καθημερινή χορήγηση αντιβιοτικών δεν αποτελεί κατάλληλη μέθοδο, σύμφωνα με τα σύγχρονα δεδομένα. Όντως, στις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες (EAU) για τις λοιμώξεις ουροποιητικού, αναφέρεται έντονη ανησυχία για την ανάγκη αναθεώρησης της παρατεταμένης χορήγησης αντιβιοτικών σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού και εκτίμηση εξατομικευμένων για κάθε ασθενή εναλλακτικών αποτελεσματικών προληπτικών μέτρων (Grabe et al., 2015). Σε περίπτωση που οι ασθενείς επιθυμούν καθημερινή χορήγηση αντιβιοτικών επ' αορίστου χρόνου, θα πρέπει να κατανοήσουν πως με τον τρόπο αυτό, εκτίθενται σε δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και ανάπτυξη πολυανθεκτικών μικροοργανισμών.

Σε ασθενείς όπου η έναρξη λοίμωξης ουροποιητικού εμφανίζει σαφή συσχέτιση με την σεξουαλική επαφή ή όπου άλλα μέτρα αντιμετώπισης δεν ήταν αποτελεσματικά, η χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής μετά τη σεξουαλική επαφή αποτελεί αποδεκτή μέθοδο πρόληψης. Ιδανικά, πριν την επιλογή της κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής, θα πρέπει να εκτιμηθούν το ιστορικό αλλεργιών και τα προηγούμενα αντιβιογράμματα σε συνδυασμό με τα τοπικά μοτίβα μικροβιακής αντοχής και τις οικολογικές επιπτώσεις του κάθε αντιβιοτικού παράγοντα.

Η νιτροφουραντοΐνη αποτελεί δημοφιλή επιλογή χημειοπροφύλαξης, καθώς εμφανίζει υψηλή συγκέντρωση στα ούρα, είναι αποτελεσματική έναντι πολλών ουροπαθογόνων και δεν προκαλεί υψηλά επίπεδα αντοχής. Ωστόσο, σε μακροχρόνια χορήγηση ειδικότερα, έχει συσχετιστεί με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονικής ίνωσης, νεφροτοξικότητα και νευροτοξικότητα. Πολλοί ασθενείς λαμβάνουν τη νιτροφουραντοΐνη καθημερινά για μεγάλο χρονικό διάστημα, χωρίς να έχουν ενημερωθεί κατάλληλα για τους δυνητικούς μελλοντικούς κινδύνους. Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση των συχνότερων αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται ως χημειοπροφύλαξη σε γυναίκες, διαπιστώθηκε παρόμοια αποτελεσματικότητα σε κλινικό και εργαστηριακό επίπεδο της νιτροφουραντοΐνης συγκριτικά με τη νορφλοξασίνη, την τριμεθοπρίμη, την

τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, την κεφακλόρη, την οιστριόλη και την ιππουρική μεθенаμίνη. Ωστόσο, συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως από το γαστρεντερικό σύστημα (Price et al., 2016).

2.4 Αντιμετώπιση με μη αντιβιοτικά μέτρα

Παρά την αποδεκτή χρήση της χημειοπροφύλαξης από ετών, βάσει των ερευνών τα τελευταία χρόνια, αναζητούνται μέθοδοι πρόληψης υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού με μη αντιβιοτικά μέτρα. Παρόλο που η χημειοπροφύλαξη εμφανίζεται ως αποτελεσματική μέθοδος πρόληψης και αντιμετώπισης, καθίσταται λιγότερο επιθυμητή λόγω των αυξημένων ποσοστών μικροβιακής αντοχής (προσβάλλοντας ετησίως πάνω από δυο εκατομμύρια ασθενείς και προκαλώντας περίπου 20.000 θανάτους) και των δυνητικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ανάπτυξη εναλλακτικών μεθόδων πρόληψης και αντιμετώπισης λοιμώξεων ουροποιητικού χωρίς την ταυτόχρονη αύξηση των ποσοστών μικροβιακής αντοχής, θεωρείται επιτακτική.

Πολλές εναλλακτικές μέθοδοι πρόληψης έχουν περιγραφεί και ελεγχθεί. Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση των διαθέσιμων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RTC), διαπιστώθηκε πως το παρασκεύασμα OM-89 (Uro-vaxom), το κολλικό υπόθετο Urovac, τα κολλικά οιστρογόνα, η χρήση *cranberries* και ο βελονισμός οδηγούσαν σε διαφορετικά ποσοστά μείωσης του κινδύνου εμφάνισης λοιμώξεων ουροποιητικού, ενώ τα οιστρογόνα από του στόματος και η χορήγηση γαλακτοβακίλλων δεν ήταν αποτελεσματικά (Beerroot et al., 2013). Σε άλλη μελέτη εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της χορήγησης βιταμίνης C, *cranberries*, οιστρογόνων, γαλακτοβακίλλων, μεθенаμίνης, Uro-vaxom και Urovac και όλα εμφάνισαν διαφορετικά ποσοστά μείωσης του κινδύνου εμφάνισης, εκτός από τη βιταμίνη C που δεν φάνηκε να έχει αποτελεσματικότητα. Για την ισχυρή σύσταση εναλλακτικών μη αντιβιοτικών μέτρων πρόληψης, καθίσταται σαφές πως θα πρέπει να γίνουν περαιτέρω μελέτες και έρευνες, για τη σύγκριση συγκεκριμένων προϊόντων με τα αντιβιοτικά, σε συγκεκριμένη δοσολογία και θεραπευτικό σχήμα.

2.4.1 Χρήση *cranberries*

Η επίδραση των *cranberries* στην πρόληψη λοιμώξεων ουροποιητικού έχει μελετηθεί πολλά χρόνια. Ένα από τα κύρια ενεργά συστατικά στα *cranberries* είναι η

προανθοκυανιδίνη τύπου A (PAC), η οποία εμποδίζει την προσκόλληση των στελεχών *E. coli*. με ινίδια τύπου P στα ουροθηλιακά κύτταρα (Howell et al., 2010). Έχουν μελετηθεί πολλαπλοί τρόποι χρήσης των *cranberries*, σε μορφές χυμού, συμπυκνωμένου χυμού, κάψουλας, ταμπλέτας, εκχυλίσματος, σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο ή καθόλου αγωγή (Barbosa-Cesnik et al., 2011; Kontiokari et al., 2001; Stothers, 2002) ή και με αντιβιοτική αγωγή (Beerepoot et al., 2011; McMurdo et al., 2009).

Το αμερικανικό *cranberry* είναι ο καρπός του φυτού *Vaccinium Macrocarpon* (Brown et al., 2012). Το φυτό παράγει μακριά άσπρα άνθη που δίνουν τη θέση τους σε μικρά μούρα με έντονο κόκκινο χρώμα. Παλαιότερα, οι καρποί είχαν θεωρηθεί βοηθητικοί παράγοντες για την πρόληψη και αντιμετώπιση διάφορων παθήσεων που αντιμετώπιζονταν με συμβατικά φάρμακα ως τότε (Karlsens et al., 2016). Για παράδειγμα, συνέβαλαν στη μείωση των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, την πρόληψη και αντιμετώπιση οδοντικών και περιοδοντικών παθήσεων, τη μείωση αντιφλεγμονώδους αντίδρασης με αντιμικροβιακή και κυτταροτοξική δράση έναντι καρκινικών κυττάρων (ειδικά έναντι ανθεκτικού καρκίνου ωοθηκών) (Luis et al., 2017). Μελέτες για τη δράση των *cranberries* έναντι λοιμώξεων ουροποιητικού έχουν δημοσιευτεί από το 1950 (Nosseir et al., 2012). Έκτοτε, έχουν διατυπωθεί τρεις διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης των *cranberries*: η οξινοποίηση των ούρων λόγω αυξημένης έκκρισης ιππουρικού οξέος, η αύξηση των σαλικυλικών στα ούρα και η αναστολή της βακτηριακής προσκόλλησης στα ουροθηλιακά κύτταρα (Hooton, 2012; Sun et al., 2015). Αρχικά, είχε διατυπωθεί πως η δράση των *cranberries* οφειλόταν στην οξινοποίηση των ούρων λόγω του ιππουρικού οξέος, οδηγώντας στην υπόθεση πως το ιππουρικό οξύ προκαλούσε βακτηριακή στάση και οξινοποίηση ούρων (Foo et al., 2000). Έχει διαπιστωθεί πως η κατανάλωση μεγάλης ποσότητας χυμού προκαλεί πτώση του Ph των ούρων (Hooton, 2012). Αργότερα, διαπιστώθηκε πως η κατανάλωση *cranberries* οδηγούσε σε αύξηση σαλικυλικών στα ούρα. Η επίδραση αυτή παραμένει άγνωστη, ωστόσο θα μπορούσε να σχετίζεται με τοπική αντιφλεγμονώδη απόκριση (Côté et al., 2012).

Προανθοκυανιδίνες τύπου A (PACs)

Η ικανότητα των *cranberries* να αναστέλλουν τη βακτηριακή προσκόλληση οφείλεται στην παρουσία πολυφαινολών, ταννινών που ονομάζονται προανθοκυανιδίνες τύπου A (PACs). Η λειτουργία των PACs αποτελεί τον πιο σχετικό

και καλύτερα τεκμηριωμένο μηχανισμό δράσης των *cranberries* και έχουν ταυτοποιηθεί ως η κύρια δραστική ουσία του *American cranberry* (*Vaccinium macrocarpon*), υπεύθυνη για την αντιπροσκολλητική τους ικανότητα (Howell et al., 2010). Η λειτουργία αυτή σχετίζεται με την ικανότητα τους να δημιουργούν δεσμούς με πρωτεΐνες, όπως αυτές που είναι παρούσες στην επιφάνεια ινιδίων τύπου P των στελεχών *E. coli*. Οι προανθοκυανιδίνες τύπου A που ανιχνεύονται στο Αμερικανικό *cranberry*, διαφέρουν από τις προανθοκυανιδίνες τύπου B που ανιχνεύονται στα περισσότερα παρόμοια φυτά που παράγουν μούρα, και θεωρούνται κύριο δραστικό συστατικό που προκαλεί την αναστολή της προσκόλλησης μικροβίων *E. coli* με ινίδια τύπου P στα ουροθηλιακά κύτταρα. Αντίθετα δεν έχει παρατηρηθεί αντιπροσκολλητική δράση σε μούρα με προανθοκυανιδίνες τύπου B (Hamilton et al., 2015).

Οι προανθοκυανιδίνες αναστέλλουν την προσκόλληση των ινιδίων των μικροοργανισμών και έτσι αποτρέπουν τη μετάβαση της μικροβιουρίας σε συμπτωματική λοίμωξη ουροποιητικού. Η δράση αυτή σχετίζεται με την ικανότητα τους να συνδέονται με πρωτεΐνες που υπάρχουν σε αυτά τα ινίδια ή φίμπριες. Με τον τρόπο αυτό ελαττώνουν το μήκος των ινιδίων αναδιαμορφώνοντάς τα, προκαλώντας εξασθένιση των δυνάμεων προσκόλλησης των μικροβίων στα ουροθηλιακά κύτταρα. Ακόμα, οι προανθοκυανιδίνες δημιουργούν μη αναστρέψιμους δεσμούς με μικρά μόρια όπως οι λιποπολυσακχαρίτες στην επιφάνεια μικροβίων *E. coli*, μειώνοντας την ικανότητά τους πυροδότησης κυτταροκινών και αντιφλεγμονώδους απόκρισης (Patel et al., 2000). Επιπρόσθετα, η αντιπροσκολλητική αυτή δράση έχει παρατηρηθεί και σε περιπτώσεις πολυανθεκτικών μικροβίων και ασυμπτωματικής μικροβιουρίας, εκτός έναντι του *E. coli* και μικροοργανισμών ευαίσθητων στα αντιβιοτικά (Barea et al., 2020).

Η γνώση της ποσότητας εκχυλίσματος *cranberries* ή του ποσοστού PAC εντός του εκχυλίσματος δεν επαρκεί, αλλά είναι τα επίπεδα PACs που καθορίζουν την αποτελεσματικότητα του κάθε σκευάσματος και για αυτό τα ικανοποιητικά επίπεδα τους είναι απαραίτητα για την πρόληψη και την αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων. Σε πολλές μελέτες έχει διαπιστωθεί πως η δράση των PACs είναι δοσοεξαρτώμενη, διαπιστώνοντας γραμμική συσχέτιση του αριθμού των δεσμευμένων *E. coli* με ινίδια τύπου P και συγκέντρωσης PACs (Stapleton et al., 2012).

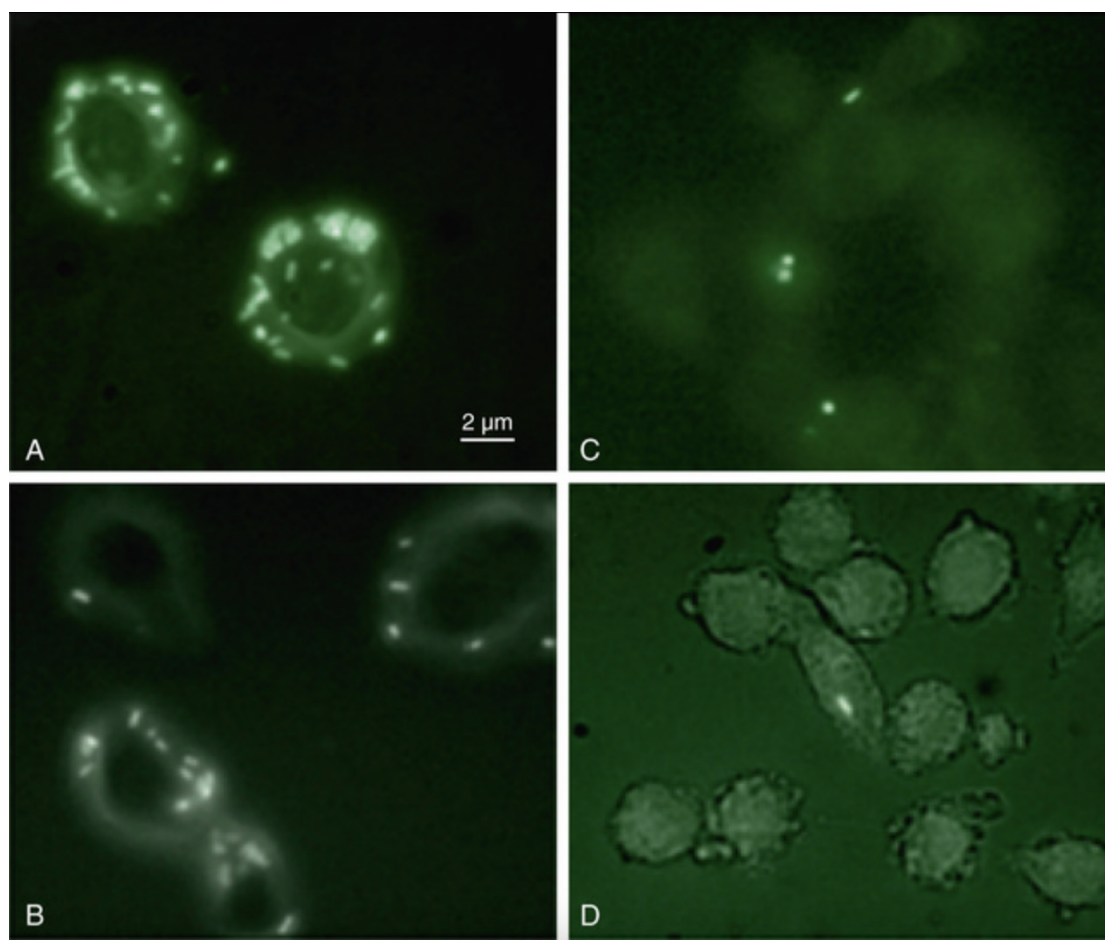
Σε ανασκόπηση τύπου Cochrane του 2008, αναλύθηκαν μερικές από τις παλαιότερες μελέτες (Jepson and Craig, 2008), συμπεριλαμβανομένων 1049 ασθενών με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού που έλαβαν συμπληρώματα

cranberries. Στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες (επτά από τις δέκα) μελετήθηκε η χρήση χυμού *cranberries*, ενώ η χρήση ταμπλέτας εκτιμήθηκε σε τέσσερις μελέτες (σε μία μελέτη έγινε ταυτόχρονη εκτίμηση χρήσης ταμπλέτας και χυμού). Από την ανασκόπηση, διαπιστώθηκε πως η χρήση συμπληρωμάτων *cranberries* μείωνε αποτελεσματικά την πιθανότητα υποτροπής λοίμωξης ουροποιητικού σε γυναίκες συγκριτικά με μεγαλύτερης ηλικίας άνδρες ή γυναίκες ή άτομα που έχρηζαν καθετηριασμό (είτε μόνιμο καθετήρα είτε διαλείποντες καθετηριασμούς). Όντως, η πιθανότητα εμφάνισης ουρολοίμωξης σε γυναίκες με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού μειώθηκε στατιστικά σημαντικά (RR 0.65; 95% CI 0.46–0.90). Η ετερογένεια και διαφορετική μορφή των διαθέσιμων συμπληρωμάτων *cranberries* και οι διαφορετικοί οδοί χορήγησης είχαν ως αποτέλεσμα να υπάρχει μεγάλο εύρος δοσολογίας σε κάθε πληθυσμό ελέγχου, αποτελώντας σημαντικό εμπόδιο λήψης ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων *cranberries*. Παρόλο που οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ελάχιστες, υπήρχε μεγάλο ποσοστό διακοπής αγωγής, ειδικά ασθενών που ελάμβαναν χυμό *cranberries*.

Σε μια πιο πρόσφατη ανασκόπηση Cochrane, προστέθηκαν άλλες 14 μελέτες στην αρχική ανασκόπηση, με αποτέλεσμα συνολικά 24 μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν 4473 ασθενείς (Jepson et al., 2012). Σε αυτές, εκτιμήθηκαν ποικίλες μορφές συμπληρωμάτων *cranberries* και έγινε σύγκριση αυτών με τη χρήση εικονικών φαρμάκων, ενυδάτωσης, αντιβιοτικής αγωγής, μεθенаμίνης, γαλακτοβακίλλων ή καθόλου αγωγής. Σε αντίθεση με την προηγούμενη μετανάλυση, διαπιστώθηκε πως η χορήγηση συμπληρωμάτων *cranberries* δεν οδήγησε σε μείωση του ολικού κινδύνου εμφάνισης συμπτωματικής λοίμωξης ουροποιητικού, συγκριτικά με τη χρήση ενυδάτωσης, εικονικού φαρμάκου ή καθόλου αγωγής (RR 0.86; 95% CI 0.71–1.04). Σε ανάλυση υποομάδων, η χρήση συμπληρωμάτων *cranberries* δεν οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση της συχνότητας υποτροπής σε κάποια υποομάδα, συμπεριλαμβανομένων των γυναικών με ιστορικό υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού (RR 0.74; 95% CI 0.42–1.31), σε αντίθεση με το συμπέρασμα της προηγούμενης ανασκόπησης Cochrane. Αξιοσημείωτο μπορεί να θεωρηθεί το γεγονός πως σε δυο μελέτες, που συνέκριναν τη χρήση συμπληρωμάτων *cranberries* σε μορφή κάψουλας ή σιροπιού με την χημειοπροφύλαξη σε γυναίκες με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού, παρατηρήθηκε παρόμοια αποτελεσματικότητα μείωσης του κινδύνου εμφάνισης υποτροπής (RR 1.31; 95% CI 0.85–2.02). Σε τελευταία μετανάλυση Cochrane (Williams et al., 2023, Harris et al., 2023) διαπιστώθηκε μείωση

του κινδύνου εμφάνισης λοιμώξεων ουροποιητικού κατά 54% σε παιδιά, κατά 26% σε γυναίκες με ιστορικό υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού και κατά 53% σε ασθενείς επιρρεπείς στις ουρολοιμώξεις μετά από ιατρική παρέμβαση όπως ακτινοθεραπεία λόγω καρκίνου ουροδόχου κύστης ή καρκίνου προστάτη (Williams et al., 2023, Harris et al., 2023).

Σε πολλές από τις μελέτες αυτές, παρατηρήθηκε χαμηλό ποσοστό συμμόρφωσης με την αγωγή και υψηλά ποσοστά διακοπής αγωγής, κυρίως της χρήσης χυμού και ανεκτικότητας αυτού. Ωστόσο, στις ομάδες που έλαβαν συμπληρώματα *cranberries*, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες γαστρεντερικού συστήματος σε μεγαλύτερο ποσοστό από τις ομάδες που έλαβαν εικονικό φάρμακό ή καθόλου αγωγή. Ακόμη, αναγνωρίστηκε πως στις περισσότερες μελέτες δεν γινόταν αναφορά στη συγκέντρωση δραστικής ουσίας (προανθοκυανιδίνες-PAC) του συμπληρώματος που χρησιμοποιούνταν, με αποτέλεσμα κάποια συμπληρώματα να μην είχαν τη δυνατότητα επίτευξης επιθυμητών αποτελεσμάτων. Με βάση τα συμπεράσματα της πιο πρόσφατης ανασκόπησης, ο χυμός *cranberries* δεν συνιστάται για την πρόληψη υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα άλλων μορφών συμπληρωμάτων *cranberries* θα πρέπει να εξεταστεί, με αναφορά στη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας. Σε αρχικές εκτιμήσεις, η χρήση συμπληρωμάτων με 36mg PAC ημερησίως έχει φανεί αποτελεσματική, αλλά η χρήση 72mg ίσως είναι περισσότερο αποτελεσματική (Howell et al., 2010). Επιπρόσθετα, καθώς η αντιπροσκολλητική ικανότητα δεν εμφανίζει μακροπρόθεσμη διάρκεια, ίσως το συμπλήρωμα να πρέπει να δοθεί δις ημερησίως.



Εικόνα 4. (Howell et al., 2010): *E. coli* και επίδραση της δραστικής ουσίας προανθοκυανιδίνης (PAC). Α) *E. coli* σε καλλιέργεια ούρων μετά χορήγησης εικονικού φαρμάκου. Β) *E. coli* σε καλλιέργεια ούρων 6 ώρες μετά τη χορήγηση σκόνης *cranberries* 18mg PAC. Γ) *E. coli* σε καλλιέργεια ούρων 6 ώρες μετά τη χορήγηση σκόνης *cranberries* 36mg PAC. Δ) *E. coli* σε καλλιέργεια ούρων 6 ώρες μετά τη χορήγηση σκόνης *cranberries* 72mg PAC.

Η χορήγηση 72mg PAC ημερησίως σε γυναίκες σε οίκους ευγηρίας δεν ήταν αποτελεσματική στη μείωση πιθανότητας μικροβιουρίας-πυουρίας ή στην ανάπτυξη συμπτωματικής λοίμωξης ουροποιητικού σε διάρκεια ενός έτους (Juthani-Mehta et al., 2016). Ωστόσο, η πλειοψηφία των γυναικών αυτών δεν είχαν μικροβιουρία-πυουρία ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού το χρονικό διάστημα πριν τη μελέτη, επομένως τα πλεονεκτήματα της χρήσης PAC ίσως δεν ήταν εμφανή όσο θα ήταν σε κατηγοριοποίηση ασθενών με υποομάδα γυναικών με επιρρέπεια σε εμφάνιση

λοιμώξεων του ουροποιητικού. Ακόμη, ο τρόπος συλλογής δειγμάτων ούρων ήταν από τη μεσότητα της φυσιολογικής οδού ούρησης και όχι μέσω καθετηριασμού, παρά το γεγονός πως οι περισσότερες από αυτές τις γυναίκες εμφάνιζαν ατροφία κόλπου και μπορεί να είχαν υποκείμενες παθήσεις που δυσχεραίνουν τη λήψη κατάλληλου δείγματος μέσω φυσιολογικής οδού ούρησης. Επιπρόσθετα, δεν γινόταν αναφορά σε παράγοντες κινδύνου μικροβιουρίας σε ηλικιωμένους ασθενείς όπως η τυχόν ύπαρξη βαθμού ακράτειας και ο υπολειπόμενος όγκος ούρησης. Παρά τους σημαντικούς περιορισμούς της ανασκόπησης, πολλοί πλέον επιβεβαιώνουν πως η προληπτική αντιμετώπιση λοιμώξεων ουροποιητικού με μη αντιβιοτικά μέτρα, πρέπει να εστιαστεί στη λήψη συμπληρωμάτων *cranberries* (Nicolle, 2016). Όμως, η αμφισβήτηση της αποτελεσματικότητας των συμπληρωμάτων *cranberries* στην πρόληψη υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού δεν μπορεί να βασιστεί σε αποτελέσματα από γηριατρικό πληθυσμό.

Σε πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση ερευνών συμπληρωμάτων *cranberries*, με συμμετοχή 4947 ασθενών από 28 μελέτες, διαπιστώθηκε πως η κατανάλωση συμπληρωμάτων *cranberries* προσφέρει σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού (Luis et al., 2017). Από την ανάλυση υποομάδων, διαπιστώθηκε πως μεγαλύτερο όφελος είχαν οι ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού και οι ασθενείς με ιστορικό γυναικολογικών επεμβάσεων.

Παρά το γεγονός πως μελέτες αναδεικνύουν τη δοσολογία 36mg PAC ως ελάχιστη ποσότητα για την εμφάνιση αποτελεσματικότητας έναντι υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού, λίγα προϊόντα αναγράφουν τη συγκέντρωση προανθοκυανιδινών (PAC), και τα προϊόντα που την αναγράφουν έχουν υψηλό οικονομικό κόστος για κάποιους ασθενείς.

Η προϋπάρχουσα σύσταση αποφυγής κατανάλωσης *cranberries* και συμπληρωμάτων *cranberries* σε ασθενείς υπό αγωγή με βαρφαρίνη, αποσύρθηκε το 2011. Κατόπιν συγκεκριμένων ερευνών, δεν βρέθηκαν αποδείξεις σχετικά με ανεπιθύμητες ενέργειες αύξησης του INR και της αιμορραγικής διάθεσης, λόγω αλληλεπίδρασης με τη βαρφαρίνη (Ansell et al., 2009; Mellen et al., 2010) και η σύσταση χορήγησης συμπληρωμάτων *cranberries* μπορεί να γίνει με ασφάλεια σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη.

Όπως αποδεικνύεται από τα αντιφατικά συμπεράσματα ανασκοπήσεων Cochrane, καθώς και από διάφορα άρθρα, η αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων

cranberries στη μείωση των υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού παρέμενε ως πρόσφατα αμφιλεγόμενη, αποτελώντας πεδίο περαιτέρω διερεύνησης, με πιθανή σύσταση για ελάχιστη συγκέντρωση 36mg PAC των χορηγούμενων συμπληρωμάτων.

2.4.2 Οιστρογόνα

Οι γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας μπορεί να εμφανίσουν συχνά λοιμώξεις ουροποιητικού (Hooton and Stamm, 1991; Raz and Stamm, 1993), ορισμένες από τις οποίες μπορεί να οφείλονται σε αυξημένο υπολειπόμενο όγκο ούρησης, που συχνά σχετίζεται με κυστεοκήλη ή πρόπτωση μήτρας. Ακόμη, τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων συμβάλλουν στην ατροφία του κολπικού επιθηλίου και την αύξηση του pH του κόλπου, δημιουργώντας ένα περιβάλλον ιδανικό για την ανάπτυξη μικροοργανισμών. Η μείωση επίδρασης των οιστρογόνων προκαλεί σημαντικές αλλαγές στη μικροβιακή χλωρίδα του κόλπου, με σημαντική μείωση του αριθμού των γαλακτοβακίλλων και αυξημένη πιθανότητα αποικισμού από στελέχη *E. coli* (Raz and Stamm, 1993). Σε μια παλαιότερη μελέτη με συμμετοχή 93 γυναικών και σύγκριση με ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο, διαπιστώθηκε πως η ενδοκολπική χρήση οιστριόλης οδήγησε σε μείωση του αριθμού λοιμώξεων ουροποιητικού, συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (RR 0.25; 95% CI 0.13–0.50) (Raz, 1993). Η πιθανότητα εμφάνισης λοίμωξης ουροποιητικού ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα που λάμβανε οιστριόλη (0.5 σε αντίθεση με 5.9 επεισόδια ανά ασθενή ανά έτος, $P < 0.001$). Η αποτελεσματικότητα αυτή αποδόθηκε στην εκ νέου αύξηση του πληθυσμού γαλακτοβακίλλων και τη μείωση του pH του κόλπου μετά την ενδοκολπική χορήγηση οιστριόλης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ελάχιστες, παρόλο που το ποσοστό διακοπής αγωγής ήταν 28% στην ομάδα λήψης οιστριόλης (κυρίως λόγω τοπικών ενοχλήσεων όπως αίσθημα καύσους, κνησμού ή και κολπικές εκκρίσεις), συγκριτικά μεγαλύτερο από το αντίστοιχο 17% της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Σε άλλη μελέτη, όπου έγινε σύγκριση χρήσης κολπικού σκευάσματος αποδέσμευσης οιστραδιόλης με τη μη χορήγηση οιστρογόνων, διαπιστώθηκε πως η χρήση κολπικών οιστρογόνων προκάλεσε μείωση της πιθανότητας εμφάνισης λοίμωξης ουροποιητικού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιστορικό υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού (RR 0.64; 95% CI 0.47–0.86; Eriksen, 1999).

Σε συστηματική ανασκόπηση Cochrane, με ανάλυση 3345 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών από 9 μελέτες, διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα

χορήγησης οιστρογόνων από του στόματος και διακολικά στην πρόληψη υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού. Η χρήση οιστρογόνων από του στόματος, δεν εμφάνισε αποτελεσματικότητα πρόληψης, συγκριτικά με τη λήψη εικονικού φαρμάκου. Σε μελέτες σύγκρισης οιστρογόνων από του στόματος και διακολικά, διαπιστώθηκε σημαντικού βαθμού ετερογένεια αποτελεσμάτων, χωρίς σαφή συμπεράσματα. Συνεπώς, η ενδοκολπική χορήγηση οιστρογόνων φαίνεται αποτελεσματική στην πρόληψη υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με το μέγιστο όφελος χρήσης τους να εμφανίζεται τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την έναρξη αγωγής. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται η ευαισθησία μαστών, η παρουσία μη φυσιολογικών εκκρίσεων, η αιμόρροια, η κολπική ενόχληση, ο κολπικός κνησμός και το αίσθημα καύσους. Η μελλοντική διερεύνηση του κατάλληλου τρόπου χορήγησης ενδοκολπικών οιστρογόνων κρίνεται απαραίτητη.

Σε πρόσφατη μελέτη διαφορετικών μορφών κολπικών οιστρογόνων (αλοιφή, ταμπλέτες, δακτυλίου) διαπιστώθηκε πως όλες οι μορφές προκαλούσαν βελτίωση της συμπτωματολογίας λόγω κολπικής ατροφίας, αλλά δεν μελετήθηκε η επίδρασή τους ειδικά στις λοιμώξεις ουροποιητικού (Lethaby et al., 2016).

Στις οδηγίες χρήσης κολπικών οιστρογόνων περιλαμβάνεται προειδοποίηση για δυνητικές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης οιστρογόνων, οδηγώντας κάποιους ασθενείς σε μικρού βαθμού άρνηση έναρξης της αγωγής. Ωστόσο, η προειδοποίηση αυτή αναφέρεται σε όλες τις οδούς χορήγησης οιστρογόνων και επιστημονικές μελέτες δεν έχουν τεκμηριώσει αντίστοιχο κίνδυνο κατά τη χρήση οιστρογόνων ενδοκολπικά. Αν και με την ενδοκολπική χορήγηση οιστρογόνων, επιτυγχάνεται ανιχνεύσιμη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα ασθενών, τα επίπεδα είναι πολύ χαμηλότερα συγκριτικά με τα αντίστοιχα κατά τη λήψη συζευγμένων οιστρογόνων από του στόματος. Η καθημερινή ενδοκολπική χορήγηση χαμηλής δόσης οιστρογόνων οδήγησε στην επίτευξη σταθερών επιπέδων συγκέντρωσης οιστρογόνων περίπου ίσων ή οριακά μεγαλύτερων των φυσιολογικών τιμών αναφοράς για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Dorr et al., 2010). Όντως, η ενδοκολπική χορήγηση χαμηλής δόσης οιστρογόνων συμβάλλει σε ελάχιστη συστηματική απορρόφηση με αποτέλεσμα επίπεδα που δεν υπερβαίνουν τα φυσιολογικά επίπεδα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (Santen, 2015).

Οι τυχαιοποιημένες μελέτες ενδοκολπικής χορήγησης οιστρογόνων δεν έχουν σκοπό την ανάλυση αποτελεσμάτων σχετικά με μορφές καρκίνου ή καρδιαγγειακών

παθήσεων. Ωστόσο, δεν έχει βρεθεί αντικειμενικός αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής απόφραξης ή καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν ενδοκολπικά οιστρογόνα (Lyytinen et al., 2006; Michaelsson et al., 2002). Επιπρόσθετα, η ανάλυση δεδομένων μελέτης παρατήρησης της υγείας γυναικών επιβεβαίωσε πως η χορήγηση οιστρογόνων ενδοκολπικά δεν συμβάλλει σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ή καρδιαγγειακής νόσου (Crandall et al., 2018).

Η χρήση κολπικών οιστρογόνων έχει επίσης μελετηθεί σε ασθενείς με ιστορικό καρκίνου του μαστού. Στην ομάδα αυτή, δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος υποτροπής καρκίνου του μαστού (Dew et al., 2003; Le Ray et al., 2012), ακόμα και σε ασθενείς υπό αγωγή με ταμοξιφαίνη. Ωστόσο, δεν έχει σαφώς αποδειχθεί η ασφάλεια χορήγησης κολπικών οιστρογόνων σε ασθενείς υπό αγωγή με αποκλειστές αρωματάσης (Wills et al., 2012). Όλες αυτές οι μελέτες εστίασαν στη χρήση κολπικών οιστρογόνων για τη βελτίωση συμπτωμάτων, απότοκων της ατροφίας του κολπικού επιθηλίου. Παρά τα ελλιπή δεδομένα απόδειξης του αυξημένου κινδύνου υποτροπής καρκίνου, η χρήση κολπικών οιστρογόνων αποφεύγεται σε αυτή την ομάδα αναφοράς, εκτός από την περιορισμένη σύστασή τους σε συνυπάρχουσες υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού κατόπιν ογκολογικής απόφασης (Santen et al., 2017), λόγω μείωσης του κινδύνου επανεμφάνισης λοίμωξης ουροποιητικού.

Η χρήση λέιζερ για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της κολπικής ατροφίας έχει γίνει πολύ δημοφιλής τα τελευταία χρόνια, ως εναλλακτική της ορμονοθεραπείας, με χαρακτηριστικό το MonaLisa Touch laser, που ενεργοποιεί την παραγωγή κολλαγόνου στον κολπικό βλεννογόνο. Δεν υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα για τη συσχέτιση της θεραπείας λέιζερ με τη μείωση των υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού.

2.4.3 Προβιοτικά

Συγκεκριμένα στελέχη γαλακτοβακίλλων ανταγωνίζονται την παρουσία ουροπαθογόνων μικροοργανισμών στο ουροθήλιο. Η διατήρηση της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας του ουροποιογεννητικού συστήματος μπορεί να ενισχυθεί με την παρουσία στελεχών που παράγουν αντιμικροβιακούς παράγοντες όπως το υπεροξειδίο του υδρογόνου (Falagas et al., 2006). Για την πρόληψη υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού, έχουν διερευνηθεί σε παλαιότερες μελέτες πολλά στελέχη, συμπεριλαμβανομένων ροφήματος γαλακτοβακίλλου *GG* και κολπικού υποθέτου γαλακτοβακίλλων *L. casei v rhamnosus* (Baerheim et al., 1994; Kontiokari et al., 2001), ωστόσο κανένα από αυτά δεν αποδείχτηκε αποτελεσματικό στη μείωση εμφάνισης

υποτροπών. Η μελέτη χρήσης δισκίων από του στόματος γαλακτοβακίλλων *L. reuteri* Rc-14 συγκριτικά με τη χρήση κολλικών υποθέτων *L. crispatus* και *L. Rhamnosus* GR-1 οδήγησε σε περισσότερα υποσχόμενα αποτελέσματα (Beerepoot et al., 2012; Stapleton et al., 2011).

Σε συστηματική ανασκόπηση Cochrane 9 μελετών, εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της χρήσης προβιοτικών συγκριτικά με τη χρήση εικονικού φαρμάκου, την απουσία αγωγής ή τη χρήση αντιβιοτικών σε πληθυσμό γυναικών και παιδιών (Schwenger et al., 2015). Καθώς υπήρξε μεγάλο εύρος διάρκειας της θεραπευτικής αγωγής ή όχι, και ετερογένεια στη μορφή και τη δοσολογία των χορηγούμενων προβιοτικών, διαπιστώθηκε πως η χρήση προβιοτικών δεν συνιστάται ως αποτελεσματική μέθοδος πρόληψης και αντιμετώπισης υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού και κρίνεται επιτακτική η ανάγκη μελλοντικής διενέργειας περαιτέρω και εκτεταμένων ερευνών με κατάλληλα κριτήρια, πριν τη χρήση των προβιοτικών στη φαρέτρα των ουρολόγων.

2.4.4 Μεθенаμίνη

Τα άλατα μεθенаμίνης, έχουν χρησιμοποιηθεί για ουρολογικές διαταραχές για πάνω από 100 χρόνια, απεκκρίνονται από τους νεφρούς κατά 70-90% και παρουσία όξινου περιβάλλοντος (pH<6), μεταβολίζονται σε αμμωνία και φορμαλδεΰδη (Lo et al., 2014). Η φορμαλδεΰδη εμφανίζει βακτηριοκτόνο και βακτηριοστατική δράση στα ούρα, αναλόγως της συγκέντρωσής της. Για την οξינוποίηση των ούρων, κατά τη χορήγηση δισκίων από του στόματος μεθенаμίνης (η συνιστώμενη δόση είναι 1 gr ανά 12 ώρες), θα πρέπει να συγχρηγηθούν υψηλές δόσεις ασκορβικού οξέος (βιταμίνη C) της τάξεως 1-4gr. Η ιππουρική μεθенаμίνη και η μανδελική μεθенаμίνη είναι τα μόνα σκευάσματα μεθенаμίνης, που έχουν εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA). Από τα αποτελέσματα 2 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών με εικονικό φάρμακο σε γυναίκες με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού, διαπιστώθηκε πως η χρήση μανδελικής μεθенаμίνης 500mg και βιταμίνης C 500mg τέσσερις φορές ημερησίως αλλά και η χρήση ιππουρικής μεθенаμίνης 1gr ανά 12 ώρες με ταυτόχρονη χορήγηση βιταμίνης C, οδήγησαν σε μείωση εμφάνισης υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού σε ποσοστό 56-75% (Cronberg et al., 1987; Harding, 1974). Τα άλατα μεθенаμίνης, ιππουρική και μανδελική, έχουν μη ειδική βακτηριοστατική δράση και επομένως δεν είναι αποτελεσματικά έναντι μικροοργανισμών που παράγουν ουρεάση. Η μεθенаμίνη

αντενδείκνυται σε ασθενείς με ρυθμό κάθαρσης κρεατινίνης μικρότερο από 50ml/min, με σοβαρή ηπατική νόσο, ή υπερευαίσθησία σε αυτήν και τα έκδοκά της. Επίσης θα πρέπει να αποφεύγεται σε ταυτόχρονη χορήγηση αντιόξινων, σουλφοναμίδων ή αναστολέων καρβονικής ανυδράσης, λόγω μείωσης της αποτελεσματικής της δράσης (Lo et al., 2014).

Σε συστηματική ανασκόπηση Cochrane του 2012, με συμμετοχή 2032 ασθενών από 13 μελέτες, ερευνήθηκαν ποικίλες δόσεις ιππουρικής μεθенаμίνης (1-4gr ημερησίως), και δόθηκαν συνδυαστικά παράγοντες οξινοποίησης ούρων σε δυο από αυτές τις μελέτες (Lee et al., 2012). Δυστυχώς, η ετερογένεια των μελετών δεν επέτρεψε την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Η χορήγηση μεθенаμίνης οδήγησε σε σημαντικό θεραπευτικό όφελος σε ασθενείς με φυσιολογικό ουροποιητικό σύστημα (συμπτωματική λοίμωξη ουροποιητικού RR 0.24; 95% CI 0.07–0.89 και μικροβιουρία RR 0.56; 95% CI 0.37–0.83), αλλά όχι σε ασθενείς με ανατομικές ανωμαλίες (συμπτωματική λοίμωξη ουροποιητικού RR 1.54; 95% CI 0.38–6.20 και μικροβιουρία RR 1.29; 95% CI 0.54–3.07). Η χορήγηση βραχέος θεραπευτικού σχήματος μικρότερο ή ίσο των 7 ημερών, οδήγησε σε σημαντική μείωση εμφάνισης λοιμώξεων ουροποιητικού σε ασθενείς με φυσιολογικό ουροποιητικό σύστημα και απουσία ξένων σωμάτων (RR 0.14; 95% CI 0.05–0.38). Η χορήγηση ιππουρικής μεθенаμίνης δεν ήταν αποτελεσματική σε ασθενείς με γνωστές ανωμαλίες ουροποιητικού συστήματος. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση αλάτων μεθенаμίνης ήταν ασυνήθεις, με κυρίαρχες την εμφάνιση ναυτίας και διαρροϊκών κενώσεων.

Η χρήση ουσίας που μπορεί να μετατραπεί σε φορμαλδεΰδη (η οποία έχει ταυτοποιηθεί ως καρκινογόνο από επίσημο φορέα αναφοράς καρκινογόνων το 2011) εγείρει έντονη ανησυχία. Στην επίσημη αναφορά, η φορμαλδεΰδη έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση καρκίνου φάρυγγα, ρινικού επιθηλίου και αιματολογικών μορφών καρκίνου, ενώ έχει ταυτοποιηθεί συσχέτισή της με ουροθηλιακούς καρκίνους. Επομένως, ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου ουροδόχου κύστης από τη χρήση μεθенаμίνης παραμένει θεωρητικός (Geerlings et al., 2014).

2.4.5 D-μαννόζη

Η D-μαννόζη είναι ένας φυσικός μονοσακχαρίτης που έχει συσχετιστεί με την παρεμπόδιση προσκόλλησης μικροοργανισμών στο ουροθήλιο. Δεσμεύεται και αναστέλλει την προσκολλητίνη FimH, μια πρωτεϊνική δομή στο άκρο των ινιδίων

τύπου 1 των μικροοργανισμών του εντέρου, με αποτέλεσμα να λειτουργεί ως ανταγωνιστικός αποκλειστής της προσκολλητικής ικανότητας διάφορων μικροοργανισμών. Έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν σε ζώα για την αντιμετώπιση λοιμώξεων ουροποιητικού (Altarac and Papes, 2014). Σε πρόσφατες μελέτες, αποδείχτηκε πως η D-μαννόζη ήταν εξίσου αποτελεσματική με τη χρήση νιτροφουραντοΐνης στη μείωση κινδύνου εμφάνισης υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού, με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Η αποτελεσματικότητα αυτή αφορούσε τόσο τη μείωση συμπτωματολογίας οξείας κυστίτιδας όσο και την πρόληψη υποτροπών λοίμωξης (Domenici et al., 2016; Kranjcec et al., 2014). Ωστόσο, για την διεξαγωγή πιο ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα της D-μαννόζης και του δοσολογικού σχήματός της, θα πρέπει να διενεργηθούν περαιτέρω μελέτες.

2.4.6 Ανοσοδραστική προφύλαξη

Στους πιθανούς προφυλακτικούς παράγοντες έναντι λοιμώξεων ουροποιητικού, συμπεριλαμβάνονται και εκχυλίσματα μικροοργανισμών, τόσο σε μορφή από του στόματος όσο και κολπικής χρήσης.

Το από του στόματος OM-89 (UroVaxum) είναι λυοφιλοποιημένο εκχύλισμα 18 ανενεργών στελεχών *E. coli*. Η παρουσία διαφορετικών οροτύπων αυξάνει τη φαγοκυττάρωση των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος έναντι ουροπαθογόνων στελεχών *E. coli*. Η αποτελεσματικότητα του OM-89 σε γυναίκες με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού έχει διερευνηθεί από πολλές μελέτες (Bauer et al., 2005; Magasi et al., 1994; Schulman et al., 1993; Tammen, 1990). Σε μια μετανάλυση αυτών (Beerepoot et al., 2013), ερευνήθηκαν 891 ασθενείς που έλαβαν είτε μια κάψουλα UroVaxum ημερησίως είτε εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα του UroVaxum, ο κίνδυνος εμφάνισης τουλάχιστον ενός επεισοδίου λοίμωξης ουροποιητικού ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερος (RR 0.61; 95% CI 0.48–0.78) και ο μέσος αριθμός επεισοδίων λοιμώξεων ουροποιητικού ήταν περίπου 50% χαμηλότερος συγκριτικά με την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Η παρουσία ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια τόσο στην ομάδα εικονικού φαρμάκου όσο και στην ομάδα του UroVaxum, με συχνότερη την εμφάνιση κεφαλαλγίας και γαστρεντερικών διαταραχών. Η χρηματοδότηση μερικών μελετών έγινε από την κατασκευαστική εταιρεία του UroVaxum, επομένως θα πρέπει να

αξιολογηθεί τυχόν μεροληψία των αποτελεσμάτων. Σε μια πιο πρόσφατη μετανάλυση, εκτιμήθηκαν μόνο πέντε από τις συνολικά δεκαπέντε διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες λόγω αδυναμιών μεθοδολογίας (Taha Neto et al., 2016). Παρόλο που η ανάλυση βιβλιογραφικών δεδομένων αναφέρει θεραπευτικό όφελος από τη χρήση του UroVaxum, πολλές από τις μελέτες εμφανίζουν ποιοτικά σφάλματα, δυνητική μεροληψία και βραχύ χρονικό διάστημα παρακολούθησης. Με τον τρόπο αυτό, δίνεται ιδιαίτερη έμφαση για τη διενέργεια μελλοντικών ερευνών με μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης, για την δικαιολογημένη χρήση του UroVaxum στην πρόληψη υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού.

Ακόμα, έχει μελετηθεί η χρήση του Urovac, ενός κολπικού εμβολίου που διεγείρει την αύξηση ανοσοσφαιρινών Iga και IgG στο ουροποιητικό σύστημα, με αποτέλεσμα τη μείωση αποικισμού ουροπαθογόνων μικροοργανισμών (Hopkins et al., 2007). Σε αυτό περιέχονται 10 ανενεργείς ουροπαθογόνοι μικροοργανισμοί (6 ορότυποι ουροπαθογόνων στελεχών *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, και *E. Faecalis*). Σε 3 κλινικές δοκιμές μελετήθηκαν 220 γυναίκες με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού. Στην πρώτη, έγινε σύγκριση της δόσης εφόδου ανοσοποίησης (1 κολπικό υπόθετο ανά εβδομάδα για 3 εβδομάδες) με τη χρήση εικονικού φαρμάκου (Uehling et al., 1997) και στις άλλες δυο, έγινε σύγκριση της δόσης συντήρησης ανοσοποίησης (1 κολπικό υπόθετο ανά μήνα για 3 μήνες) μετά τη δόση εφόδου (Hopkins et al., 2007; Uehling et al., 2003). Οι γυναίκες που έλαβαν τη δόση συντήρησης εμφάνισαν μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης λοίμωξης ουροποιητικού. Από τη μετανάλυση των τριών κλινικών μελετών, συμπεραίνεται πως η χρήση του Urovac οδήγησε σε ελάχιστη μείωση υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού (RR 0.81; 95% CI 0.68–0.96) (Beerepoort et al., 2013). Για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων χρήσης του Urovac, περαιτέρω μελλοντικές έρευνες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών θα πρέπει να διενεργηθούν.

Το 2019, δημοσιεύτηκαν κατευθυντήριες οδηγίες για την εκτίμηση και αντιμετώπιση υποτροπιάζουσων μη επιπλεγμένων λοιμώξεων ουροποιητικού σε γυναίκες (American Urological Association, 2019).

Δ. Μικροβίωμα

Σε αντίθεση με την προϋπάρχουσα κοινή πεποίθηση, τα ούρα δεν είναι στείρα μικροβίων. Τα τελευταία χρόνια, η ανάλυση αλληλουχίας ριβοσωμικού RNA (rRNA) χρησιμοποιήθηκε για να ταυτοποιηθούν πολλά είδη μικροβίων που αποικίζουν το ουροποιητικό σύστημα υγιών ανδρών και γυναικών, χωρίς συμπτωματολογία λοίμωξης ουροποιητικού (Lewis et al., 2013; Nelson et al., 2010; Wolfe et al., 2012). Οι τυπικές τεχνικές καλλιέργειας ανιχνεύουν και ταυτοποιούν ταχέως αναπτυσσόμενους μικροοργανισμούς που ευδοκιμούν σε αερόβιο περιβάλλον. Ωστόσο, καθώς πολλοί μικροοργανισμοί αναπτύσσονται σε ειδικά θρεπτικά συστατικά ή σε αναερόβιο περιβάλλον, δεν θα αναπτυχθούν στις τυπικές τεχνικές καλλιέργειες. Αυτή η αρχική θεώρηση παρουσίας μικροβιώματος στα ούρα έφερε επανάσταση στην παλαιά πεποίθηση για την ανίχνευση μικροοργανισμών στο ουροποιητικό σύστημα. Παρόλο που η παρουσία μικροοργανισμών στα ούρα θεωρούνταν παραδοσιακά ως παθολογική, πλέον αποδεικνύεται η παρουσία μικροοργανισμών στα ούρα συμπτωματικών και μη συμπτωματικών ανδρών και γυναικών.

Με την ταυτοποίηση του μικροβιώματος ούρων σε γυναίκες, τέθηκε το ερώτημα αν η βελτιστοποίηση τεχνικών καλλιέργειας θα μπορούσε να ανιχνεύσει μικροοργανισμούς που δεν ανιχνεύονταν προηγουμένως με τις τυπικές τεχνικές καλλιέργειας. Όντως, με τη χρήση καλλιέργειας EQUIC (ανάλυση μεγαλύτερης ποσότητας ούρων, σε διαφορετικές συνθήκες οξυγόνου και μεγαλύτερη διάρκεια καλλιέργειας) ανιχνεύτηκαν περισσότεροι μικροοργανισμοί από τις τυπικές τεχνικές καλλιέργειας (Hilt et al., 2014). Ακολούθως, οι ίδιοι ερευνητές συνέκριναν 65 δείγματα ασθενών με παρουσία ή απουσία συμπτωματολογίας από το ουροποιητικό και με τις δυο τεχνικές καλλιέργειας ούρων (την τυπική και την EQUIC), διαπιστώνοντας πως στα 52 από τα 65 δείγματα ανιχνεύτηκαν μικροοργανισμοί με τη χρήση EQUIC και από αυτά τα 52, τα 48 ήταν αρνητικά στην τυπική καλλιέργεια ούρων. Ακόμη, ανιχνεύτηκαν 35 διαφορετικά γένη και 85 διαφορετικά είδη, εκτός των τυπικών μικροοργανισμών που ανιχνεύονται σε τυπική καλλιέργεια ούρων. Η μελέτη αυτή ενίσχυσε τη θεώρηση παρουσίας μικροβιώματος ούρων σε γυναίκες, το οποίο περιλαμβάνει πολλούς διαφορετικούς μη παθογόνους μικροοργανισμούς.

Με την γνώση ύπαρξης της γυναικείας μικροβιακής χλωρίδας ούρων (μικροβιώματος) τίθεται μια νέα πρόκληση, ο καθορισμός του πότε και πως θα πρέπει να αντιμετωπιστεί η παρουσία μικροοργανισμών στο ουροποιητικό σύστημα,

λαμβάνοντας υπόψιν πως δεν γίνεται, αλλά ούτε θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια εξάλειψης όλων των μικροοργανισμών (Brubaker and Wolfe, 2017). Όντως, πολλοί μικροοργανισμοί, τμήματα του μικροβιώματος, θεωρούνται ωφέλιμοι (Brubaker et al., 2014; Pearce et al., 2014). Συνεχείς μελέτες έχουν στόχο να διευκρινίσουν αν σε συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος εμφανίζονται διαταραχές στον πληθυσμό του μικροβιώματος, με εστίαση σε γυναίκες με επιτακτικού τύπου ακράτεια ή σύνδρομο πυελικού άλγους (Nickel et al., 2016; Thomas-White et al., 2016).

Με την κατανόηση πως η παρουσία δυναμικών μεταβολών του μικροβιώματος ούρων μπορεί να επηρεάσει τους φυσιολογικούς μηχανισμούς της ουροδόχου κύστης, αναδύονται νέες επιστημονικές θεωρίες για την ανάδειξη κι επιβεβαίωση άλλων λειτουργιών των ούρων, πέραν του μέσου για την αποβολή προϊόντων του μεταβολισμού. Πρώτον, η ομάδα «Urinology Think Tank», που υποστηρίζεται από το Εθνικό Ινστιτούτο Διαβήτη και Γαστρεντερικών και Νεφρικών Νοσημάτων, διερευνά το αν εγγενή χαρακτηριστικά των ούρων (συμπεριλαμβανομένων του μικροβιώματος, των αποφολιδωμένων κυττάρων, των εξωσωμάτων, του pH, των μεταβολιτών, της πρωτεϊνών και του ειδικού βάρους) μπορούν να αλληλεπιδράσουν με το ουροθήλιο, επηρεάζοντας τη λειτουργικότητα της ουροδόχου κύστης και την ομοιόσταση (Urinology Think Tank Writing, 2018). Επιπλέον, διερευνάται η πιθανότητα τα συστατικά των ούρων (συμπεριλαμβανομένων των βλαστοκυττάρων που προέρχονται από δότη), να μπορούν να χρησιμοποιηθούν στις θεραπείες αναγεννητικής ιατρικής και αυτόλογης μεταμόσχευσης (Pavathuparambil Abdul Manaph et al., 2018).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΜΕΘΟΔΟΙ, ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

1.1 Σκοπός της διδακτορικής διατριβής

Στη συντριπτική πλειοψηφία διαθέσιμων δεδομένων διεθνούς βιβλιογραφίας κατά την έναρξη εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής, τα αποτελέσματα σχετικά με την προληπτική χρήση συμπληρωμάτων *cranberry* σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού ήταν αμφιλεγόμενα. Σημαντικότεροι λόγοι που μπορούν να θεωρηθούν υπεύθυνοι των αντικρουόμενων αυτών αποτελεσμάτων ήταν πως στο σύνολό τους, οι μελέτες ερευνούσαν διαφορετικές μορφές (χυμό, χάπι, σιρόπι, εκχύλισμα κ.ά.) αλλά και διαφορετικούς πληθυσμούς αναφοράς (γυναίκες με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού, γηριατρικούς ασθενείς παρουσία καθετήρα, παιδιά), στην πλειοψηφία των μελετών δεν υπήρχε σαφής καθορισμός της ακριβούς ποσότητας της δραστικής ουσίας των χρησιμοποιούμενων σκευασμάτων (προανθοκυανιδίνες- PACs), υπήρχαν ελάχιστες μελέτες *in vivo*, αλλά και πως δεν είχε καθοριστεί ελάχιστη ποσότητα PACs ούτε δοσολογία χορήγησης (άπαξ ημερησίως) για την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων στην πρόληψη υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού. Σε πρόσφατη Cochrane ανάλυση (05/2023), διαπιστώθηκε μείωση του κινδύνου εμφάνισης λοιμώξεων ουροποιητικού κατά 54% σε παιδιά, κατά 26% σε γυναίκες με ιστορικό υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού και κατά 53% σε ασθενείς επιρρεπείς στις ουρολοιμώξεις μετά από ιατρική παρέμβαση όπως ακτινοθεραπεία λόγω καρκίνου ουροδόχου κύστης ή καρκίνου προστάτη (Williams et al., 2023, Harris et al., 2023).

Σκοπός της διδακτορικής διατριβής είναι να διερευνηθεί *in vivo* αν η από του στόματος χορήγηση σκευάσματος *cranberry* σε μορφή κάψουλας που περιέχει 240mg PAC μπορεί να μειώσει τον αριθμό των επεισοδίων οξείας, συμπτωματικής, μη επιπλεγμένης μικροβιακής κυστίτιδας και να βελτιώσει τη γενικότερη ποιότητα ζωής σε γυναίκες με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού (οξεία, μη επιπλεγμένη κυστίτιδα), λειτουργώντας προληπτικά. Επιπλέον, για την μελέτη της επίδρασης των PAC στο συγκεκριμένο πληθυσμό, μελετώνται ο αριθμός των γυναικών που εμφάνισαν τουλάχιστον 3 επεισόδια κυστίτιδας κατά τη διάρκεια της μελέτης, το χρονικό διάστημα ελεύθερο συμπτωματολογίας (από την έναρξη της παρακολούθησης ως την εμφάνιση του πρώτου περιστατικού συμπτωματικής λοίμωξης ουροποιητικού, UTI-

free survival), οι αλλαγές στη συχνότητα περιστατικών ασυμπτωματικής μικροβιουρίας αλλά και στη μικροβιακή χλωρίδα του κόλπου και του εντέρου και αναφέρεται το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του ιατροτεχνολογικού προϊόντος.

1.2 Υλικά και μέθοδοι

Σημαντικό τμήμα της διδακτορικής διατριβής αποτέλεσε η τυχαιοποιημένη (αναλογία 1:1), διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε εξωτερικούς περιπατητικούς ασθενείς σε μια μεγάλη αστική και ημιαστική περιοχή με συνολικό πληθυσμό 700.000 ατόμων, όπως περιγράφεται παρακάτω. Το ερευνητικό πρωτόκολλο, η έντυπη συγκατάθεση και όλες οι περιγραφόμενες διαδικασίες εγκρίθηκαν με την έγκριση εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής. Το ερευνητικό πρωτόκολλο έχει λάβει έγκριση από *ClinicalTrials.gov* (*Clinical trial.gov: NCT03032003*).

1.3 Φάρμακο μελέτης

Το *American cranberry* (*Vaccinium Macrocarpon*) είναι μια φυτικής βάσης πηγή κινικού οξέος, κιτρικού οξέος και μηλικού οξέος. Το Cysticlean™ είναι ένα συμπλήρωμα διατροφής που παρασκευάζεται από συμπυκνωμένο ξηρό εκχύλισμα αμερικανικού *cranberry* με υψηλή συγκέντρωση προανθοκυανιδινών (PAC). Κάθε κάψουλα Cysticlean™ 240mg περιέχει 340mg ξηρού συμπυκνωμένου εκχυλίσματος του αμερικανικού *cranberry* (*Vaccinium Macrocarpon*), όπου εμπεριέχονται 240mg της δραστικής ουσίας των *cranberry*, των προανθοκυανιδινών PACs (70,6%). Ως αντισυσσωματικός παράγοντας χρησιμοποιείται στεατικό μαγνήσιο και υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη για το περίβλημα της κάψουλας. Το προϊόν [όπως και το αντίστοιχο εικονικό φάρμακο (placebo) για τους σκοπούς της διδακτορικής διατριβής] παράχθηκε στην Ελλάδα από την εταιρεία Stilvi Pharmaceuticals SA (τοπικός αντιπρόσωπος της Vita Green), σύμφωνα με τα φαρμακευτικά πρότυπα ποιότητας GMP (Good Manufacturing Practices) για την εξασφάλιση της ποιότητας της πρώτης ύλης. Έχει αποδειχθεί από αρκετές μελέτες *in vitro* και *ex vivo* στις οποίες χρησιμοποιήθηκε το εν λόγω σκεύασμα, πως η χρήση μιας κάψουλας την ημέρα αποτρέπει την προσκόλληση και την ανάπτυξη μικροοργανισμών όπως το *E.coli* στο

εσωτερικό τοίχωμα της ουροδόχου κύστης, λόγω της αντισυγκολλητικής δράσης των προανθοκυανιδινών.

1.4 Κριτήρια ένταξης και κριτήρια αποκλεισμού

1.4.1 Κριτήρια ένταξης

Για την ένταξη στη μελέτη, οι ασθενείς έπρεπε να ήταν γυναίκες ηλικίας 18 ετών και άνω, με αρνητική καλλιέργεια ούρων και πρόσφατο ιστορικό υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού (συγκεκριμένα ιστορικό επεισοδίων οξείας μη επιπλεγμένης κυστίτιδας) όπως ορίζεται από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (περισσότερα ή ίσα με 2 επεισόδια στο χρονικό διάστημα των τελευταίων 6 μηνών ή περισσότερα ή ίσα με 3 επεισόδια στο χρονικό διάστημα των τελευταίων 12 μηνών).

1.4.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Στα κριτήρια αποκλεισμού, συμπεριελήφθησαν το ατομικό αναμνηστικό αλλεργίας ή δυσανεξίας στα προϊόντα *cranberries*, η χρήση των ιδίων ή άλλων σκευασμάτων *cranberries* στο χρονικό διάστημα 30 ημερών πριν από την είσοδο στη μελέτη, η παρουσία ανατομικών ή λειτουργικών ανωμαλιών του ουροποιητικού συστήματος, το ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων στο ουροποιητικό σύστημα, το ιστορικό αρρυθμισμού σακχαρώδη διαβήτη, νεφρολιθίασης, οξείας ή χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, το ιστορικό παθήσεων του γαστρεντερικού συστήματος που προκαλούν δυσαπορρόφηση, η σύγχρονη χρήση αντιπηκτικών ή οιστρογόνων, η σύγχρονη παρουσία συμπτωματικής κολπίτιδας, η εγκυμοσύνη, ο θηλασμός, η χρήση ουρηθρικού ή άλλου καθετήρα και η παρουσία υπολειπόμενου όγκου ούρων πάνω από 50ml (Post Void Residual, PVR>50ml), υπερηχογραφικά μετρούμενου.

1.5 Πληθυσμός μελέτης

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη εν μέρει στην Ουρολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (Π.Γ.Ν.Λ), στο εργαστήριο Υγιεινής- Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής του τμήματος Ιατρικής Θεσσαλίας

και σε ιδιωτικά ιατρεία κατά το χρονικό διάστημα 10/2017 ως και 09/2023. Οι ενήλικες γυναίκες με ατομικό ιστορικό επεισοδίων συμπτωματικών λοιμώξεων του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (ίσο ή μεγαλύτερο αριθμό των τριών κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους είτε ίσο ή μεγαλύτερο αριθμό των δυο κατά τη διάρκεια των προηγούμενων έξι μηνών) που ήταν υπό παρακολούθηση σε τακτικά και επείγοντα εξωτερικά ιατρεία του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και ιδιωτικών ιατρείων επιλέχθηκαν από το συνολικό πληθυσμό ασθενών, που παρουσιάζονταν με συμπτωματολογία υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ουροποιητικού για το αν πληρούν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού συμμετοχής τους στο κλινικό μέρος της διδακτορικής διατριβής. Ο σκοπός και οι διαδικασίες της μελέτης, οι δυνητικοί κίνδυνοι και τα οφέλη συμμετοχής στην κλινική μελέτη συζητήθηκαν λεπτομερώς, πριν την υπογραφή εντύπου συγκατάθεσης κατά την πρώτη επίσκεψη. Αρχικά, συμμετείχαν 172 ενήλικες γυναίκες με μέση ηλικία τα 40 έτη (εύρος 19-82 ετών) και αναλύθηκαν τελικά δείγματα 160 γυναικών, μετά τον αποκλεισμό 12 γυναικών λόγω μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης με τη θεραπεία ή με τις τακτικές επισκέψεις.

1.6 Διαδικασίες της μελέτης

1.6.1 Λήψη ιστορικού

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, έγινε λεπτομερής καταγραφή του ιατρικού ιστορικού κάθε πιθανής συμμετέχουσας. Συγκεκριμένα, καταγράφηκαν στοιχεία όπως η ημερομηνία γέννησης (ηλικία), το βάρος, το ύψος, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), η παρουσία εμμηνόπαυσης και η ηλικία εμφάνισης αυτής, ο αριθμός ουρολοιμώξεων στη διάρκεια του προηγούμενου έτους, το ιστορικό ουρολοιμώξεων κατά την παιδική ηλικία, το ιστορικό ουρολοιμώξεων της μητέρας, η χρήση μεθόδων αντισύλληψης, η συχνότητα σεξουαλικών επαφών, ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων, ο μέσος όρος ενυδάτωσης ημερησίως, το ιστορικό αλλεργιών, η παρουσία καρδιολογικών, ενδοκρινολογικών, αναπνευστικών, γαστρεντερικών, νεφρολογικών, ουρολογικών, αιματολογικών, δερματολογικών, ανοσολογικών, μυοσκελετικών, νευρολογικών και ψυχιατρικών παθήσεων, το ιστορικό νεοπλασιών, χειρουργικών επεμβάσεων, φαρμακευτικής αγωγής και η χρήση αντιβιοτικών για συμπτωματική λοίμωξη ουροποιητικού κατά το χρονικό διάστημα των τελευταίων έξι μηνών πριν την είσοδό τους στην μελέτη. Στη λίστα χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών εντάχθηκαν ως

κατηγορίες τα εξής: οι τετρακυκλίνες, οι αμφενικόλες, οι πενικιλλίνες, οι κεφαλοσπορίνες, άλλες κεφαλοσπορίνες, οι αναστολείς β-λακταμάσης, οι μονοβακτάμες, οι καρβαπενέμες, οι κινολόνες, τα σουλφοναμίδια και η τριμεθοπρίμη, τα μακρολίδια, λινκοζαμίνες και στρεπτογκρανίνες, οι αντιβακτηριακές αμινογλυκοσίδες, τα γλυκοπεπτίδια, οι πολυμυξίνες, τα στεροειδικά, τα ιμιδαζόλια, τα παράγωγα νιτροφουρανίου, οι συνδυασμοί αντιβακτηριακών και άλλα αντιμικροβιακά.

1.6.2 Ουροροομετρία ροής (Uroflow)

Αποτελώντας την απλούστερη μορφή ουροδυναμικής εξέτασης, η μέτρηση της ροής των ούρων (ουροροομετρία ροής) αποτελεί ανώδυνη, μη επεμβατική εξέταση κατά την οποία ο/η ασθενής ουρεί μέσα σε ειδικό μηχάνημα, προσομοιάζοντας τις συνθήκες φυσιολογικής ούρησης στο σπίτι. Ο αποβαλλόμενος όγκος ούρων καταγράφεται στη μονάδα χρόνου και παρέχονται αντικειμενικές πληροφορίες για την ούρηση, όπως η μέγιστη (Q_{max}) και η μέση τιμή ροής ούρων, η διάρκεια ούρησης, ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης ροής, η λειτουργική χωρητικότητα της ουροδόχου κύστης και η μορφή της καμπύλης ούρησης. Οι τιμές ορίζονται σε ml/sec και αντιπροσωπεύουν την ισορροπία μεταξύ αντίστασης στη ροή των ούρων και πίεσης εξώθησης του εξωστήρα μυός. Στις γυναίκες οι φυσιολογικές τιμές Q_{max} είναι ως 30ml/sec και η ουροροομετρία ροής παρέχει αντικειμενικές ποιοτικές και ποσοτικές πληροφορίες σε τιμές αποβαλλόμενων ούρων (VV: Voided Volume) πάνω από 150ml.

1.6.3 Υπερηχογραφικός έλεγχος

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος του υπολειπόμενου όγκου ούρησης (Post Void Residual-PVR) μετά από ουροροομετρία ροής, ολοκληρώνει τον έλεγχο αντικειμενικών πληροφοριών της ουροροομετρίας. Η κάθε συμμετέχουσα εξετάστηκε ακόμη με υπερηχογραφικό έλεγχο νεφρών και ουροδόχου κύστης, κατά τον οποίο τα ευρήματα καταχωρήθηκαν ως «κατά φύση, λιθίαση, κυστικό μórφωμα, μórφωμα, διάταση και άλλο» για τον κάθε νεφρό και ως «κατά φύση, λιθίαση, εκκόλπωμα, μórφωμα και άλλο» για την ουροδόχο κύστη.

1.6.4 Ερωτηματολόγιο SF-36

Η ελληνική έκδοση του ερωτηματολογίου SF-36 (Short Form-36 Health Survey) χρησιμοποιήθηκε για τη συλλογή δεδομένων ποιότητας ζωής, αξιολογώντας τη φυσική και πνευματική υγεία του ατόμου, μέσω 36 ερωτήσεων σχετικά με 8 διαστάσεις της φυσικής και πνευματικής υγείας του ατόμου: τη σωματική του λειτουργικότητα (physical functionary), το σωματικό πόνο (body pain), τη γενική υγεία (general health), τη ζωτικότητα (vitality), την κοινωνική λειτουργικότητα (social functionary), τη συναισθηματική (emotional role) και την ψυχική υγεία (mental health) (Brazier et al., 2002). Ο υπολογισμός των αποτελεσμάτων των ερωτηματολογίων έγινε μέσω του διαδικτυακού εργαλείου «[OrthoToolKit](#)» .

1.6.5 Ένταξη ασθενών

Κατά την ένταξη των ασθενών στη μελέτη, κάθε ασθενής αντιστοιχήθηκε ηλεκτρονικά με κωδικό βάσει ημερομηνίας γέννησης για τη διασφάλιση προσωπικών δεδομένων κατά την εργαστηριακή ανάλυση των δεδομένων, έγινε δειγματοληψία κολπικού επιχρίσματος, ορθικού επιχρίσματος και καλλιέργειας ούρων (από τη μεσότητα της ούρησης). Όλες οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε ουροροομετρία και κατόπιν σε υπερηχογραφικό έλεγχο νεφρών, ουροδόχου κύστης και υπολειπόμενου όγκου ούρησης. Κατά την ουροροομετρία καταγράφηκαν οι τιμές Q_{max} και VV. Σε ασθενείς με θετική καλλιέργεια ούρων πριν την ένταξη στη μελέτη, εδόθη αντιβιοτική θεραπεία (χρησιμοποιώντας το φάρμακο επιλογής βάσει αποτελέσματος καλλιέργειας ούρων και επιλογής του θεράποντος ιατρού) διάρκειας 3 ημερών και εντάχθηκαν κατόπιν αρνητικής καλλιέργειας ούρων επανελέγχου.

1.6.6 Τυχαιοποίηση

Στη συνέχεια, ακολούθησε τυχαιοποίηση των ασθενών βάσει προκαθορισμένου πίνακα με πιθανό αριθμό διακοσίων περιστατικών μέσω της ιστοσελίδας <https://www.randomizer.org>. Η διαδικασία ένταξης στη μελέτη διεκόπη όταν το διάστημα παρακολούθησης για τον ελάχιστο απαιτούμενο αριθμό γυναικών επετεύχθη σε κάθε ομάδα. Οι ασθενείς με τυχαιοποιημένη διαδικασία χωρίστηκαν σε δυο ομάδες για τη λήψη Cysticlean™ (ομάδα θεραπείας) ή λήψη εικονικού φαρμάκου (ομάδα placebo). Οι ασθενείς έλαβαν συνδυασμένη αντιβιοτική θεραπεία, είτε με μία κάψουλα Cysticlean™ 240mg PAC δύο φορές την ημέρα, είτε με εικονικό φάρμακο. Την 15η

ημέρα μετά τη θεραπεία και μετά από αρνητική καλλιέργεια ούρων, οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν από το στόμα, ημερησίως, μία κάψουλα Cysticlean™ 240mg προ της κατάκλισης για 12 μήνες ή εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Όλες οι διαδικασίες, οι εργαστηριακές αναλύσεις έγιναν χωρίς να γνωρίζουν οι ασθενείς και το ιατρικό προσωπικό ποια ομάδα λάμβανε το Cysticlean™ και ποια ομάδα λάμβανε το εικονικό φάρμακο.

1.7 Τακτικές επισκέψεις (follow up)

Οι επισκέψεις μελέτης πραγματοποιήθηκαν στη φάση θεραπείας του 3ου, 9ου και 12ου μήνα. Κατά την είσοδο στη μελέτη και σε κάθε μια από τις επισκέψεις αυτές, κάθε ασθενής συμπλήρωνε το ερωτηματολόγιο SF-36, υποβαλλόταν σε ουροροομετρία ροής, σε υπερηχογραφικό έλεγχο νεφρών και ουροδόχου κύστεως, και ακολουθούσε δειγματοληψία ούρων, κολπικού και ορθικού επιχρίσματος (με αποστειρωμένο βαμβακοφόρο στυλεό με υλικό μεταφοράς Stuart). Τα δείγματα μεταφέρονταν άμεσα (και όχι σε διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών σε συνθήκες κατάλληλης φύλαξής τους) στο Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, όπου έγιναν όλες οι αναλύσεις. Για τη βελτίωση της ποιότητας των δεδομένων, τυχαίοι έλεγχοι και διπλά ελεγμένα δεδομένα φυλάσσονται στο Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας της Λάρισας (Θεσσαλία). Με σκοπό την αποφυγή επιμόλυνσης του δείγματος ούρων από τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του ουροποιογεννητικού συστήματος, εδόθησαν εξ αρχής οδηγίες σε κάθε ασθενή για σχολαστικό καθαρισμό της ουρογεννητικής περιοχής με αποστειρωμένες γάζες, εμποτισμένες με νερό και σαπούνι και συλλογή των ούρων από τη μεσότητα της ούρησης, σε ειδικά αποστειρωμένα δοχεία ούρων (urobox). Οι συμμετέχουσες ενθαρρύνονταν να απαντούν σε ερωτηματολόγια σχετικά με τη χρήση των φαρμάκων και τυχόν παρενέργειες που ενδέχεται να αντιμετωπίσαν σε κάθε επίσκεψη μελέτης, αλλά και να ενημερώσουν τον θεράποντα εντός 24 ωρών, σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωματολογίας λοίμωξης κατά τη διάρκεια της μελέτης.

1.8 Μέγεθος δείγματος

Για να εκτιμηθεί το μέγεθος του δείγματος που απαιτείται για τη μελέτη, υποθέσαμε ότι οι γυναίκες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου / ομάδα ελέγχου θα

βίωναν κατά μέσο όρο 3 κλινικά επεισόδια λοιμώξεων του κατώτερου ουροποιητικού κατά την περίοδο της μελέτης (ένα έτος). Στο τέλος της περιόδου μελέτης, ένα ελάχιστο μέγεθος δείγματος 80 γυναικών ανά ομάδα θα χρειαζόταν για να ανιχνευτεί μια σημαντική διαφορά περίπου 30% στη μέση τιμή συμπτωματικών επεισοδίων λοιμώξεων του κατώτερου ουροποιητικού, μεταξύ ομάδας εικονικού φαρμάκου / ομάδας ελέγχου (μέση τιμή = 3) και ομάδας παρέμβασης (μέση τιμή = 2) με κοινή τυπική απόκλιση 2, ισχύ 80% σε επίπεδο διπλής όψης 5% στατιστικής σημασίας και εκτίμηση ποσοστού εγκατάλειψης 20%.

2. Εργαστηριακή ανάλυση

Τα επιχρίσματα ούρων, κολπικού και ορθού μεταφέρθηκαν άμεσα (και όχι αργότερα από 24 ώρες) στο Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας όπου έγιναν όλες οι εργαστηριακές αναλύσεις. Όλα τα δείγματα ούρων καλλιεργήθηκαν με σκοπό την ανίχνευση των ουροπαθογόνων στελεχών *E. coli*. Συγχρόνως, καλλιεργήθηκαν τα κολπικά και ορθικά επιχρίσματα, προς απομόνωση στελεχών *E. coli* της χλωρίδας των ασθενών. Επίσης, όλα τα στελέχη *E. coli* που απομονώθηκαν στις διάφορες φάσεις της μελέτης, αναλύθηκαν με Matrix Assisted Laser Desorption-Ionization Time-of-Flight (MALDI-TOF) φασματομετρία μάζας.

2.1 Απομόνωση αποικιών

Τα δείγματα ούρων καλλιεργήθηκαν σε COS και McConkey άγαρ ενώ τα κολπικά και ορθικά επιχρίσματα καλλιεργήθηκαν σε McConkey άγαρ. Μετά από επώαση στους 37°C για 24 ώρες, όλες οι θετικές στη λακτόζη αποικίες από τα McConkey άγαρ υποκαλλιεργήθηκαν σε θρεπτικό άγαρ για να χρησιμοποιηθούν για ανάλυση φασματομετρίας μάζας (MS) με ιοντισμό εκρόφησης υποβοηθούμενο από μήτρα μέσω λείζερ (πηγή ιόντων MALDI) και τον αναλυτή μάζας χρόνου πτήσης (TOF).

2.2 Προετοιμασία δείγματος για ανάλυση MALDI-TOF MS

Για την ταυτοποίηση των μικροβίων, χρησιμοποιήθηκε το MALDI Microflex LT (Bruker Daltonic GmbH, Βρέμη, Γερμανία) σύμφωνα με το πρωτόκολλο εξαγωγής πρωτεϊνών επί της ειδικής πλάκας στόχου, βάσει οδηγιών του κατασκευαστή (Bruker Daltonic) για την αύξηση της ποιότητας της φασματομετρίας. Αναλυτικά, υπό στείρες συνθήκες, 1 μl από κάθε αποικία τοποθετήθηκε απευθείας στην 96 θέσεων πλάκα στόχου μαζί με 1 μL διαλύματος μεθανικού οξέος 70% (v/v, 85% AG Moric Acid, Penta, Praha) πάνω από κάθε στόχο και αφέθηκε να στεγνώσει με φυσικό τρόπο. Στη συνέχεια, προστέθηκε 1 μl κορεσμένου διαλύματος α-cyano-4-hydroxycinnamomide (HHCA· Bruker Daltonics, Βρέμη, Γερμανία) και αφέθηκε να κρυσταλλωθεί σε θερμοκρασία δωματίου.

2.3 Μετρήσεις MALDI-TOF MS

Η φασματομετρία έγινε χρησιμοποιώντας τη γραμμική ανάλυση θετικών ιόντων, με συχνότητα λείζερ 60 Hz. Το εύρος μάζας ήταν 2000 έως 20.000 m/z. Οι

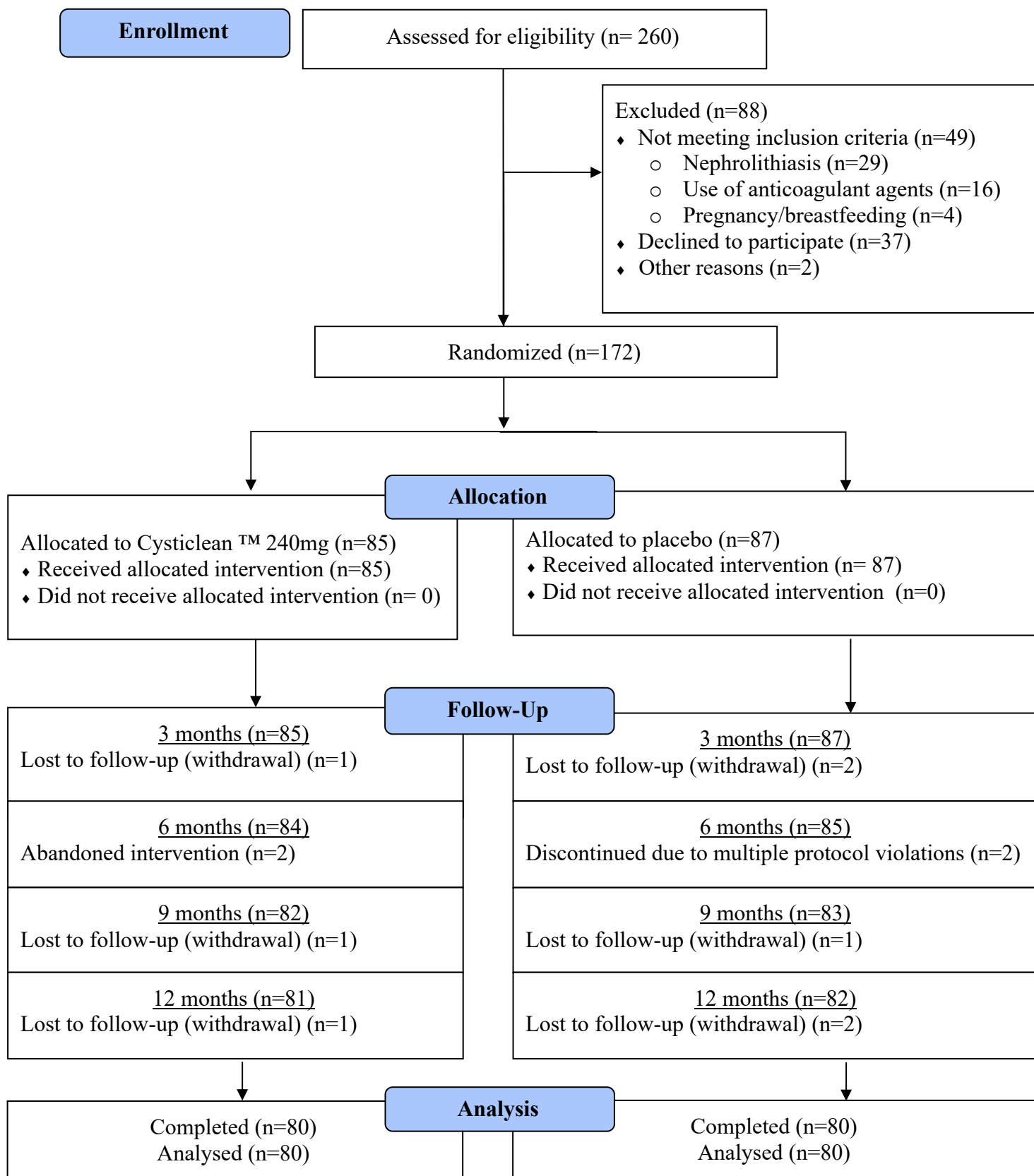
ρυθμίσεις παραμέτρων για το Microflex LT ήταν οι εξής: πηγή ιόντων 1 (20 kV), πηγή ιόντων 2 (18,5 kV), φακός (6 kV), εξαγωγή παλμικού ιόντος (100 ns). Για κάθε φάσμα μάζας, αποκτήθηκαν αυτόματα με το λογισμικό ελέγχου λήψης AutoXecute (FlexControl έκδοση 3.4, Bruker Daltonics, Γερμανία) 240 λήψεις λείζερ. Η μέθοδος βαθμονομήθηκε εξωτερικά χρησιμοποιώντας το Bruker Bacterial Test Standard (BTS), ένα παρασκευασμένο εκχύλισμα *Escherichia coli*-DH5 alpha spiked με δυο επιπρόσθετες πρωτεΐνες (RNAάση A και μυοσφαιρίνη) για την επέκταση του ανώτερου ορίου του εύρους μάζας που καλύπτεται από το BTS. Οι απομονωμένες αποικίες ταυτοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό MALDI Biotyper (έκδοση 4.0) και τα ακατέργαστα φάσματα μάζας που ελήφθησαν συγκρίθηκαν στη βιβλιοθήκη αναφοράς φασμάτων μάζας (6.093 MSPs). Τα αποτελέσματα ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τις συνιστώμενες τιμές βαθμολογίας του κατασκευαστή. Η τιμή βαθμολογίας που δίνεται από το MALDI Biotyper RTC αντιπροσωπεύει την πιθανότητα ο άγνωστος μικροοργανισμός να είναι καταγεγραμμένο είδος στη βάση δεδομένων MALDI Biotyper. Η τιμή βαθμολογίας αναγνώρισης 0.000-1.699 αντιπροσωπεύει μια μη αξιόπιστη ταυτοποίηση, 1.700-1.999 μια πιθανή αναγνώριση γένους, 2.000-2.299 μια ασφαλή αναγνώριση γένους και πιθανή ταυτοποίηση ειδών και τέλος 2.300-3.000 μια ισχυρή αναγνώριση είδους. Απομονώσεις που ταυτοποιήθηκαν ως *E. coli* με τιμή βαθμολογίας ≥ 2.000 διατηρήθηκαν σε μητρικά διαλύματα γλυκερίνης στους -80°C για μελλοντική χρήση.

3. Στατιστική ανάλυση

Οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν χρησιμοποιώντας συχνότητες και ποσοστά, ενώ οι ποσοτικές μεταβλητές αναφέρθηκαν χρησιμοποιώντας διάμεσες τιμές και διατεταρτημοριακό εύρος (IQR). Τα ποιοτικά δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση της δοκιμής Chi-square (χ^2). Η ανάλυση των ποσοτικών μεταβλητών διεξήχθη χρησιμοποιώντας το τεστ Mann-Whitney U και το τεστ Friedman, λόγω μη κανονικής κατανομής. Τα δεδομένα ελέγχθηκαν για απόκλιση από την κανονική κατανομή χρησιμοποιώντας το κριτήριο Shapiro-Wilk. Η κατανομή Poisson διεξήχθη για να συγκριθεί η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικών ουρολοιμώξεων κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης 12 μηνών. Χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση επιβίωσης κατά Kaplan Meier με έλεγχο log-rank για τη σύγκριση της επιβίωσης χωρίς ουρολοίμωξη μεταξύ των δύο σκελών της μελέτης. Οι σχετικοί λόγοι κινδύνου (Hazard ratios- HRs) που εκτιμήθηκαν με μονομεταβλητά μοντέλα αναλογικού κινδύνου Cox εφαρμόστηκαν για την εκτίμηση της επίδρασης των παραμέτρων ενδιαφέροντος στο χρόνο επιβίωσης χωρίς συμπτωματολογία ουρολοίμωξης. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, έγινε προσαρμογή σχετικά με τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνους rUTIs (ηλικία, εμμηνόπαυση, συχνότητα σεξουαλικής επαφής, μέθοδο αντισύλληψης, ιστορικό rUTIs στην παιδική ηλικία και ιστορικό rUTIs της μητέρας) για να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα της παρέμβασης, του χρόνου και της αλληλεπίδρασης αυτών στα αποτελέσματα, κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, προσαρμοσμένα με βάση τους αναφερθέντες παράγοντες κινδύνου. Η τιμή στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε p -value: 0,050. Οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τη γλώσσα R (έκδοση 4.2.2). Χρησιμοποιήθηκαν τα πακέτα Ggplot2, table1, survminer και survival.

4. Αποτελέσματα

Στο χρονικό διάστημα μεταξύ Νοεμβρίου 2017 και Αυγούστου 2023, μελετήθηκαν 260 γυναίκες για την εκτίμηση καταλληλότητας συμμετοχής στην κλινική αυτή μελέτη. Από το συνολικό αριθμό 260 γυναικών, οι 88 δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού είτε δεν υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης για τη συμμετοχή τους στην κλινική μελέτη, με αποτέλεσμα συνολικά 172 γυναίκες που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη να τυχαιοποιηθούν σε δυο ομάδες: είτε να λάβουν Cysticlean™ 240mg είτε εικονικό φάρμακο (placebo). Από τις γυναίκες αυτές, για τρεις από την ομάδα παρέμβασης και πέντε από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν ήταν εφικτός ο επανέλεγχος κατά τα τακτά χρονικά διαστήματα της διάρκειας θεραπείας. Ακόμη, δυο γυναίκες από την ομάδα παρέμβασης διέκοψαν μόνες τους την αγωγή και δυο γυναίκες από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου αποκλείστηκαν από τη μελέτη, λόγω πολλαπλών παραβιάσεων του ερευνητικού πρωτοκόλλου σχετικά με τις τακτικές επισκέψεις και τη δοσολογία του φαρμάκου. Καμμία από αυτές τις γυναίκες δεν γνώριζε αν παίρνει εικονικό φάρμακο ή όχι, κατόπιν ερώτησης. Τελικά, μετά τον αποκλεισμό αυτών των 12 γυναικών, στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν δείγματα από 160 γυναίκες (80 σε κάθε ομάδα), 19-82 ετών με μέση ηλικία 40 (Εικόνα 5). Και στις δυο ομάδες, τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη, ήταν παρόμοια όπως φαίνεται στον Πίνακα 1. Ωστόσο, στην ομάδα παρέμβασης εντάχθηκαν οριακά περισσότερες γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακής ηλικίας (p-value 0.052) και γυναίκες με μικρότερη συχνότητα εβδομαδιαίων σεξουαλικών επαφών (p-value 0.025) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.



Εικόνα 5. Διάγραμμα ροής ασθενών

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών κατά την ένταξή τους στη μελέτη.

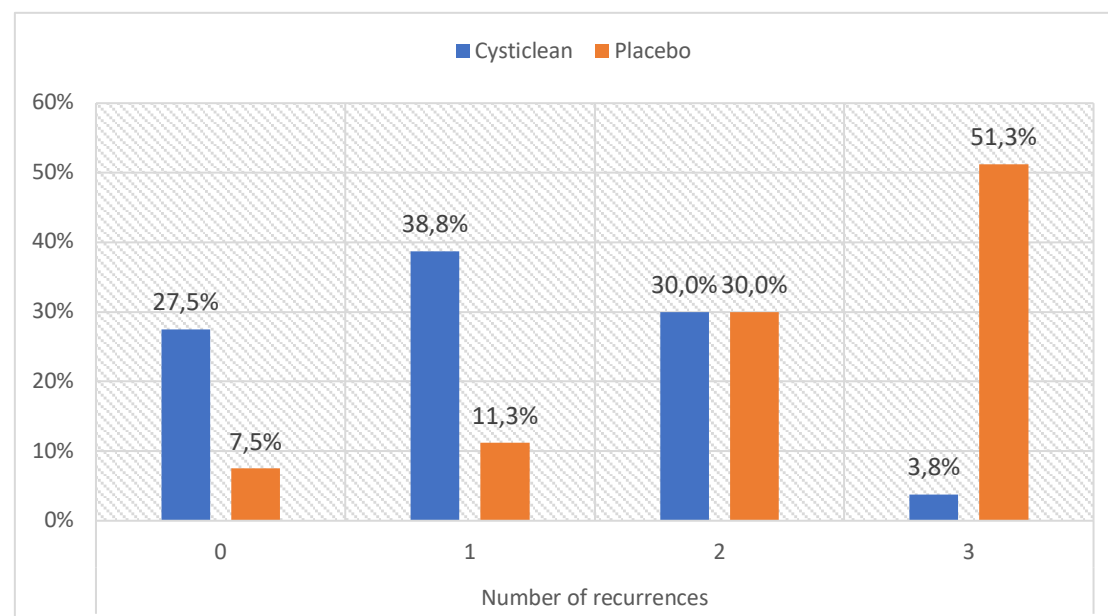
Πίνακας 1.	Cysticlean™ 240mg (N=80)	Placebo (N=80)	P value
Ηλικία (έτη)	41.0 (24.5)	39.5 (18.8)	0.062
BMI	24.2 (6.51)	23.9 (4.69)	0.572
Κάπνισμα			0.835
Ναι	13 (16,25%)	15 (18,75%)	
Όχι	67 (83,75%)	65 (81,25%)	
Εμμηνόπαυση			0.052
Ναι	28 (35%)	16 (20%)	
Όχι	52 (65%)	64 (80%)	
Μητέρα με rUTIs			
Ναι	14 (17,5%)	16 (20%)	0.839
Όχι	66 (82.5%)	64 (80%)	
UTIs σε παιδική ηλικία			0.175
Ναι	30 (37,5%)	21 (26,25%)	
Όχι	50 (62.5%)	59 (73.8%)	
Σεξουαλικοί σύντροφοι			0.928
0	3 (3,75%)	4 (5%)	
1	76 (95%)	75 (93,75%)	
2	1 (1,25%)	1 (1,25%)	
Συχνότητα επαφών ανά εβδομάδα			0.025
≤1	19 (23,75%)	10 (12,5%)	
2-3	51 (63,75%)	48 (60%)	
≥4	10 (12,5%)	22 (27,5%)	
Μέθοδοι αντισύλληψης			0.963
Αντισυλληπτικά δισκία	27 (33,75%)	30 (37,5%)	
Σπερματοκτόνα	20 (25%)	18 (22,5%)	
Χρήση προφυλακτικού	25 (31,25%)	24 (30%)	
Καμία	8 (10%)	8 (10%)	
Ιστορικό UTIs:			0.508
3	70 (87.5%)	75 (93.75%)	
4	7 (8.75%)	4 (5%)	
5	2 (2.5%)	1 (1.25%)	
6	1 (1.25%)	0 (0%)	
Χρήση αντιβιοτικών:			
Κινολόνες	37 (46.25%)	38 (47.5%)	
Κεφαλοσπορίνες	13 (16.25%)	21 (26.25%)	

Αμινογλυκοσίδες	1 (1.25%)	0(0%)	
Σουλφαμεθοξαζόλη/τριμεθοπριμη (SMX-TMP)	11 (13.75%)	6 (7.5%)	
Πενικιλίνες	1 (1.25%)	1 (1.25%)	
Νιτροφουραντοΐνη	4 (5%)	4 (5%)	
Συνδυασμοί	12 (15%)	9 (11.25%)	
Κανένα	1 (1.25%)	1 (1.25%)	
Ενυδάτωση (λίτρα ανά ημέρα)			0.501
≤1	13 (16.2%)	8 (10%)	
1-2	45 (56.2%)	49 (61.2%)	
≥2	22 (27.5%)	23 (28.8%)	
Qmax	21.61(1.94)	21.4 (2.19)	
VV (Voided Volume)	339.37 (72.08)	296.62 (76.28)	
PVR (Post Void Residual)	0 (100%)	0.62 (5.59)	
	*Data are median (SD) and ratios (%)		

Στο τέλος αυτής της παρεμβατικής μελέτης, καταγράφηκαν 88 περιστατικά με κλινική συμπτωματολογία λοίμωξης ουροποιητικού στην ομάδα που λάμβανε το Cysticlean™ 240mg, στατιστικά σημαντικά λιγότερα από τα 180 περιστατικά στην ομάδα που λάμβανε το εικονικό φάρμακο (RR 0.78, 95%CI 0.68–0.91, $p < 0.001$) (Πίνακας 2, Εικόνα 6). Στην πειραματική ομάδα, τρεις γυναίκες (3.8%) εμφάνισαν τουλάχιστον τρεις κλινικές υποτροπές κατά τη διάρκεια της μελέτης (12 μήνες) συγκριτικά με 41 γυναίκες (51.3%) στην ομάδα ελέγχου ($p\text{-value} < 0.001$).

Πίνακας 2. Αριθμός κλινικών υποτροπών (συμπτωματολογία λοίμωξης ουροποιητικού) ανά ομάδα, κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Πίνακας 2	Cysticlean™		Placebo		P value
Αριθμός υποτροπών	n	(%)	n	(%)	
0	22	27.5%	6	7.5%	<0.001
1	31	38.8%	9	11.3%	
2	24	30%	24	30.0%	
3	3	3.8%	41	51.3%	
≥1	58	72.5%	74	92.5%	<0.001
Συνολικός αριθμός κλινικών υποτροπών	88		180		



Εικόνα 6. Συσχέτιση κλινικών υποτροπών με Cysticlean™ 240mg ($p < 0.001$).

Ο κίνδυνος εμφάνισης UTIs στους 12 μήνες στην ομάδα παρέμβασης ήταν 0.49 (95%CI 0.38-0.63, p-value<0.001) σε μονοπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης κατανομής κατά Poisson και 0.49 (95%CI 0.38-0.64, p-value<0.001) σε πολυπαραγοντική ανάλυση, σταθμισμένη με τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού (ηλικία, εμμηνόπαυση, συχνότητα σεξουαλικών επαφών, μέθοδο αντισύλληψης, ιστορικό μητέρας με rUTIs και ιστορικό UTIs κατά την παιδική ηλικία (Πίνακας 3).

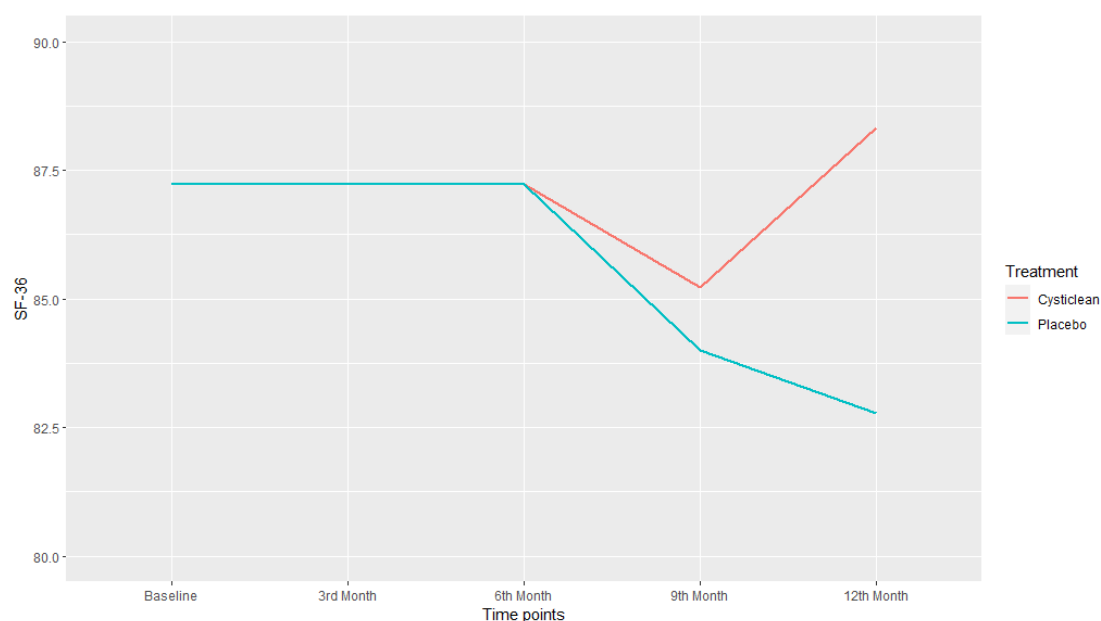
Πίνακας 3. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης κατανομής κατά Poisson του συνολικού αριθμού κλινικών υποτροπών και παραγόντων κινδύνου κατά την ένταξη στη μελέτη.

Πίνακας 3. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης κατανομής κατά Poisson του συνολικού αριθμού κλινικών υποτροπών και παραγόντων κινδύνου κατά την ένταξη στη μελέτη.

	Μονοπαραγοντική ανάλυση			Πολυπαραγοντική ανάλυση		
Παράγοντες κινδύνου	<i>Inci den ce rate rati o</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>	<i>Incidence rate ratio</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>
Cysticlean™	0.49	0.38 – 0.63	<0.001	0.49	0.38 – 0.64	<0.001
Ηλικία ένταξης	1.00	0.99 – 1.01	0.630	1.01	1.00–1.03	0.142
BMI	0.99	0.96 – 1.02	0.602			
Εμμηνόπαυση	0.83	0.62 – 1.09	0.185	0.83	0.51–1.37	0.459
Κάπνισμα	1.05	0.77 – 1.42	0.736			
Μητέρα με rUTIs	1.02	0.74 – 1.37	0.907	1	0.72 – 1.35	0.987
UTIs σε παιδική ηλικία	0.96	0.74 – 1.24	0.751	1.08	0.83–1.41	0.558
Σεξουαλικοί σύντροφοι:1	0.77	0.47 – 1.35	0.324			
Σεξουαλικοί σύντροφοι :2	0.93	0.27 – 2.57	0.902			
Συχνότητα επαφών/ εβδομάδα: 2-3	1.25	0.89 – 1.79	0.215	1.32	0.82 – 2.16	0.260
Συχνότητα επαφών/ εβδομάδα:4	1.46	0.99 – 2.20	0.061	1.55	0.86 – 2.83	0.151
Χρήση αντισυλληπτικών	0.99	0.66 – 1.54	0.972	0.99	0.52–1.91	0.966
Χρήση σπερματοκτόνων	0.90	0.58 – 1.43	0.653	0.91	0.54–1.57	0.725
Χρήση προφυλακτικού	0.94	0.62 – 1.48	0.795	1.01	0.51–2.06	0.973
Ενυδάτωση (1-2L ημερησίως)	1.12	0.78 – 1.65	0.562			
Ενυδάτωση (2-3L ημερησίως)	0.99	0.66 – 1.52	0.962			
Υποτροπές ανά έτος:4	0.68	0.37 – 1.14	0.175			
Υποτροπές ανά έτος :5	0.38	0.06 – 1.19	0.177			
Υποτροπές ανά έτος :6	0.58	0.03 – 2.55	0.581			
Χρήση κεφαλοσπορινών	1.79	0.40 – 31.70	0.562			
Χρήση κινολονών	1.71	0.38 – 30.04	0.594			
Χρήση νιτροφουραντοΐνης	1.87	0.38 – 33.90	0.543			
Καμμία χρήση αντιβιοτικών	2.00	0.30 – 39.12	0.535			

Χρήση πενικιλίνης	1.50	0.19 – 30.32	0.725			
Χρήση SMX/TMP	1.65	0.35 – 29.37	0.624			
Χρήση συνδυασμού αντιβιοτικών	1.33	0.28 – 23.77	0.777			
R ² Nagelkerke				0.335		

Η ποιότητα ζωής (Quality of life-QoL) βελτιώθηκε όπως φαίνεται από την αύξηση του SF-36 score από 87.22[0] κατά την έναρξη στη μελέτη, σε 88.3[2.83] κατά τον 12^ο μήνα ($P<0.001$) (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. Αποτελέσματα SF-36 κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Στην ομάδα παρέμβασης, η μέση τιμή χρονικού διαστήματος από την έναρξη της μελέτης ως την εμφάνιση της πρώτης κλινικής συμπτωματολογίας ουρολοίμωξης (UTI-free period) ήταν 7 μήνες (95% CI 5.8-8.2), σε αντίθεση με μόνο 4 μήνες (95% CI 3.6-4.4) στην ομάδα ελέγχου ($p\text{-value}<0.001$) (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Μέσο χρονικό διάστημα ελεύθερο συμπτωματολογίας κατά τη διάρκεια 12 μηνών της κλινικής μελέτης.

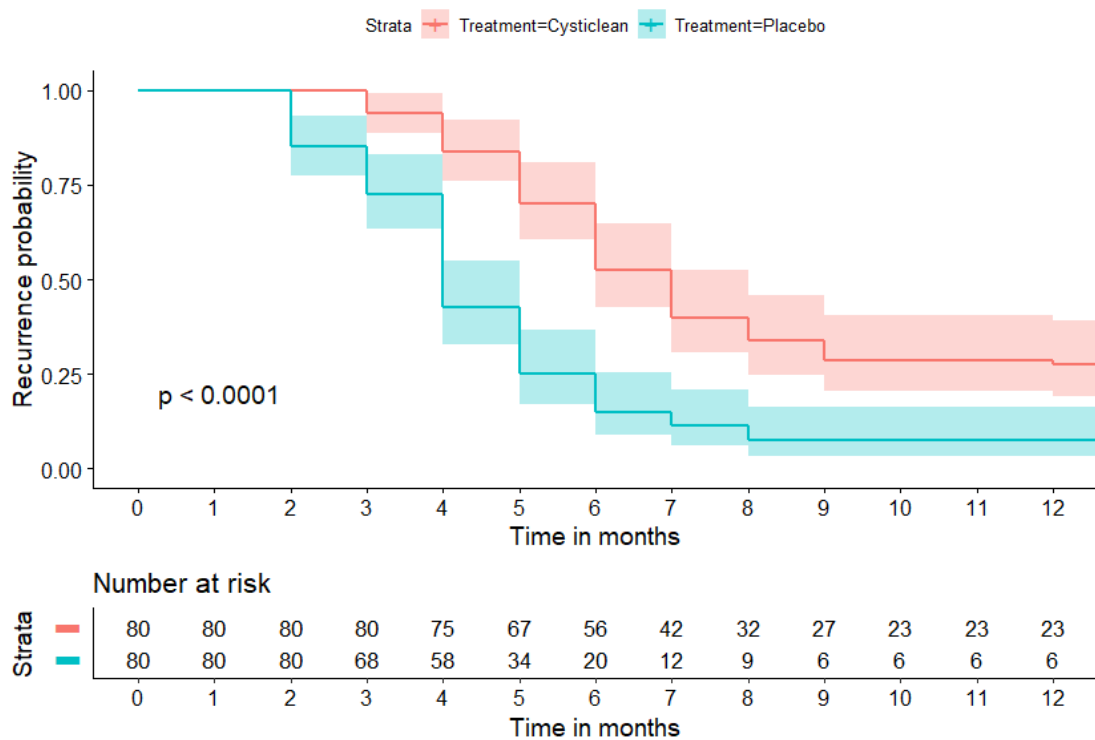
Πίνακας 4.	N	Γυναίκες με υποτροπές	Μέση τιμή με 95% CI	HR με 95% CI	Sig. Log-Rank test
Cysticlean™	80	58 (72.5%)	7.0 (5.8 - 8.2)	0.37 (0.26-0.53)	<0.001
Placebo	80	74 (92.5%)	4.0 (3.6 - 4.4)	Ref.	

Ο λόγος κινδύνου διαφοράς (hazard ratio) μεταξύ ασθενών με τουλάχιστον ένα επεισόδιο κλινικής συμπτωματολογίας λοίμωξης ουροποιητικού στο τέλος της περιόδου μελέτης ήταν 0.37 (95% CI 0.29–0.53, p-value<0.001) κατά την μονοπαραγοντική ανάλυση και 0.34 (95% CI 0.23–0.50, p-value<0.001) κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση, σταθμισμένη με τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης rUTIs (Πίνακας 5, Εικόνα 8).

Πίνακας 5. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική Cox regression ανάλυση του χρόνου ελεύθερου κλινικής συμπτωματολογίας (UTI-free survival) και παραγόντων κινδύνου κατά την ένταξη.

Πίνακας 5. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική Cox regression ανάλυση του χρόνου ελεύθερου κλινικής συμπτωματολογίας (UTI-free survival) και παραγόντων κινδύνου κατά την ένταξη.						
	<i>Μονοπαραγοντική ανάλυση</i>			<i>Πολυπαραγοντική ανάλυση</i>		
<i>Παράγοντες κινδύνου</i>	<i>Hazard ratio</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>	<i>Hazard ratio</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>
Cysticlean™	0.37	0.29 – 0.53	<0.001	0.34	0.23 – 0.50	<0.001
Ηλικία ένταξης	1.00	0.99 – 1.01	0.587	1.04	1.02–1.07	0.002
BMI	0.98	0.95 – 1.02	0.389			
Εμμηνόπαυση	0.81	0.55 – 1.20	0.290	0.71	0.35–1.44	0.340
Κάπνισμα	1.02	0.65 – 1.62	0.924			
Μητέρα με rUTIs	0.87	0.56 – 1.35	0.532	0.77	0.48–1.24	0.282
UTIs σε παιδική ηλικία	0.94	0.65 – 1.35	0.732	1.13	0.77–1.67	0.519
Σεξουαλικοί σύντροφοι:1	0.64	0.30 – 1.36	0.245			
Σεξουαλικοί σύντροφοι:2	0.86	0.18 – 4.16	0.853			
Συχνότητα επαφών/ εβδομάδα: 2-3	1.57	0.96 – 2.56	0.073	1.86	0.95 – 3.62	0.069
Συχνότητα επαφών/ εβδομάδα:4	2.26	1.28 – 4.01	0.005	3.22	1.41 – 7.37	0.006
Χρήση αντισυλληπτικών	1.21	0.66 – 2.24	0.534	1.83	0.74 – 4.53	0.193
Χρήση σπερματοκτόνων	1.02	0.53 – 1.95	0.953	1.15	0.54 – 2.47	0.712
Χρήση προφυλακτικού	1.06	0.56 – 1.98	0.862	1.69	0.63 – 4.54	0.298
Ενυδάτωση (1-2L ημερησίως)	0.96	0.57 – 1.60	0.876			
Ενυδάτωση (2-3L ημερησίως)	0.85	0.48 – 1.50	0.580			
Υποτροπές ανά έτος:4	0.69	0.34 – 1.40	0.302			
Υποτροπές ανά έτος:5	0.49	0.12 – 2.00	0.323			
Υποτροπές ανά έτος:6	0.65	0.09 – 4.65	0.666			

Χρήση κεφαλοσπορινών	0.98	0.13 – 7.22	0.984			
Χρήση κινολονών	0.95	0.13 – 6.85	0.957			
Χρήση νιτροφουραντοΐνης	0.96	0.12 – 7.79	0.967			
Καμμία χρήση αντιβιοτικών	1.21	0.11 – 13.31	0.878			
Χρήση πενικιλλίνης	0.44	0.03 – 7.09	0.564			
Χρήση SMX/TMP	0.78	0.10 – 5.96	0.812			
Χρήση συνδυασμού αντιβιοτικών	0.79	0.10 – 5.93	0.815			
R ² Nagelkerke				0.254		



Εικόνα 8. Ανάλυση Kaplan Meier του χρονικού διαστήματος ελεύθερου συμπτωματολογίας ανά ομάδα (Log-Rank<0.001).

Επιπρόσθετα, η χρήση του Cysticlean™ φάνηκε να ασκεί προστατευτική δράση έναντι της συχνότητας εμφάνισης ασυμπτωματικής μικροβιουρίας (IRR 0.54, 95% CI 0.40-0.73, p-value<0.001) (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. Επεισόδια ασυμπτωματικής μικροβιουρίας

Πίνακας 6.	Επεισόδια ασυμπτωματικής μικροβιουρίας		
Παράγοντες κινδύνου	Incidence Rate Ratios	95% CI	p-value
Cysticlean™	0.54	0.40 – 0.73	<0.001
Ηλικία ένταξης	1.01	0.99 – 1.03	0.563
Εμμηνόπαυση	0.74	0.41 – 1.35	0.328
Μητέρα με rUTIs	0.89	0.60 – 1.27	0.254
UTIs σε παιδική ηλικία	1.19	0.87 – 1.60	0.265
Χρήση αντισυλληπτικών	0.76	0.36 – 1.64	0.478
Χρήση σπερματοκτόνων	0.59	0.31 – 1.12	0.099
Χρήση προφυλακτικού	0.8	0.36 – 1.83	0.598
Συχνότητα επαφών/ εβδομάδα: 2-3	1.18	0.68 – 2.09	0.573
Συχνότητα επαφών/ εβδομάδα:4	1.01	0.51 – 2.03	0.974
R ² Nagelkerke	0.192		
Παρατηρήσεις 160			

Η χορήγηση Cysticlean™ 240mg οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση του αριθμού θετικών *E. coli* αποικιών στα κοιλικά (IRR 0.71, 95%CI 0.58-0.87, p-value<0.001) και στα ορθικά επιχρίσματα (IRR 0.87, 95%CI 0.77-0.99, p-value 0.032) (Πίνακας 7). Εκτιμώντας τη συσχέτιση μεταξύ διάφορων παραγόντων κινδύνου και ανίχνευσης *E. coli* στα κοιλικά επιχρίσματα, η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων (IRR 0.52, 95% 0.30-0.93, p-value 0,025) και η χρήση προφυλακτικού (IRR 0.54, 95% CI 0.3-1.00, p-value 0.048) εμφάνισαν να ασκούν στατιστικά σημαντική προστατευτική επίδραση, ενώ το ιστορικό λοιμώξεων ουροποιητικού κατά την παιδική ηλικία (IRR 1.29, 95% CI 1.05-1.58, p-value 0.013) και η συχνότητα 2-3 επαφών ανά εβδομάδα (IRR 1.77, 95% CI 1.17-2.73, p-value 0.008) το αντίθετο (Πίνακας 7). Σχετικά με την ανίχνευση *E. coli* σε ορθικά επιχρίσματα, προστατευτικό ρόλο φάνηκε να ασκεί η παρουσία εμμηνόπαυσης (IRR 0.63, 95% CI 0.5-0.8, p-value<0.001), ενώ η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων (IRR 1.54, 95% CI 1.12-2.14, p-value 0.009) και προφυλακτικού (IRR 1.51, 95% CI 1.07-2.15, p-value 0.021) συσχετίστηκαν αρνητικά (Πίνακας 7). Κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο των νεφρών, της ουροδόχου κύστης και του υπολειπόμενου όγκου ούρησης (PVR) δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές κατά τη διάρκεια της μελέτης. Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες είτε από τη χρήση του Cysticlean™ είτε από τη χρήση του εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 7. Αριθμός αποικιών *E. coli* σε κοιλικά και ορθικά επιχρίσματα.

Πίνακας 7.	Αριθμός αποικιών <i>E. coli</i> σε κοιλικά επιχρίσματα			Αριθμός αποικιών <i>E. coli</i> σε ορθικά επιχρίσματα		
	<i>Incidence Rate Ratios</i>	<i>95% CI</i>	<i>p-value</i>	<i>Incidence Rate Ratios</i>	<i>95% CI</i>	<i>p-value</i>
Paráγοντες κινδύνου						
Cysticlean™	0.71	0.58 – 0.87	0.001	0.87	0.77 – 0.99	0.032
Ηλικία ένταξης	1.00	0.98 – 1.01	0.727	1.02	1.01 – 1.03	<0.001
Εμμηνόπαυση	0.72	0.48 – 1.09	0.119	0.63	0.50 – 0.80	<0.001
Μητέρα με rUTIs	0.65	0.48-0.85	0.003	0.91	0.77 – 1.06	0.236
UTIs σε παιδική ηλικία	1.29	1.05 – 1.58	0.013	1.02	0.90 – 1.16	0.785
Χρήση αντισυλληπτικών	0.52	0.30 – 0.93	0.025	1.54	1.12 – 2.14	0.009
Χρήση σπερματοκτόνων	0.62	0.38 – 1.02	0.056	1.26	0.96 – 1.66	0.099
Χρήση προφυλακτικού	0.54	0.30 – 1.00	0.048	1.51	1.07 – 2.15	0.021
Συχνότητα επαφών/ εβδομάδα: 2-3	1.77	1.17 – 2.73	0.008	1,00	0.81 – 1.25	0.981
Συχνότητα επαφών/ εβδομάδα:4	1.03	0.63 – 1.70	0.899	0.96	0.74 – 1.27	0.798
	Παρατηρήσεις 144 (κοιλικά δείγματα 16 γυναικών χαρακτηρίστηκαν ακατάλληλα προς εκτίμηση)			Παρατηρήσεις 160		
R ² Nagelkerke	0.359			0.226		

5. Συζήτηση

Σε αυτή την διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη, εξετάσαμε την *in vivo* επίδραση της προφυλακτικής χρήσης 240mg PACs ημερησίως σε γυναίκες με ιστορικό υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού. Η χρήση Cysticlean™ 240mg οδήγησε σε σημαντική παράταση του χρονικού διαστήματος ελεύθερου συμπτωματολογίας και σε στατιστικά σημαντική μείωση του αριθμού των κλινικών υποτροπών σε γυναίκες με πρόσφατο ιστορικό τουλάχιστον τριών λοιμώξεων ουροποιητικού το τελευταίο έτος, ή δυο λοιμώξεων ουροποιητικού το τελευταίο εξάμηνο. Η βελτίωση της ποιότητας ζωής ήταν σημαντικό επακόλουθο των παραπάνω και συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση των περιστατικών ασυμπτωματικής μικροβιουρίας και της συχνότητας ανίχνευσης αποικιών *E. coli* σε κολπικά και ορθικά επιχρίσματα.

Παρά την προηγούμενη εκτεταμένη προσπάθεια αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των προϊόντων *cranberries*, τα αποτελέσματα παρέμεναν αμφιλεγόμενα. Σύμφωνα με μια συστηματική Cochrane ανασκόπηση του 2008 σχετικών μελετών (Jepson et al., 2008), ο αριθμός των λοιμώξεων ουροποιητικού σε γυναίκες με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις εμφανιζόταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερος (RR 0.65; 95% CI 0.46–0.90) μετά τη χρήση προϊόντων *cranberries* (σε διάφορες μορφές όπως χυμό ή χάπια) για ένα έτος. Ωστόσο, η ετερογένεια των διάφορων μορφών σκευασμάτων *cranberries*, η ετερογένεια των διάφορων οδών χορήγησης αυτών και η έλλειψη καταγραφής συγκεκριμένης δοσολογίας PACs στα σκευάσματα αυτά αποτελούσαν σημαντικούς περιοριστικούς παράγοντες. Σε αντίθεση με τις αρχικές αναφορές του προστατευτικού ρόλου τους, πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως η χρήση των *cranberries* (κάψουλες, χυμός, εκχύλισμα) δεν μπορούσε να οδηγήσει σε στατιστικά σημαντική πρόληψη των κλινικών υποτροπών σε γυναίκες με υποτροπιάζουσες μικροβιακές κυστίτιδες και σε άλλους πληθυσμούς (RR 0.74; 95% CI 0.42–1.31), συγκριτικά με προηγούμενη χορήγηση αντιβιοτικών, εικονικού φαρμάκου είτε γαλακτοβακίλλου (Jepson et al., 2012). Επομένως, η χρήση χυμού από *cranberries* δεν μπορούσε να υποστηριχθεί ως προφυλακτικό μέσο για τις υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού. Τα αντικρουόμενα αυτά αποτελέσματα οφείλονταν κυρίως λόγω έλλειψης συμμόρφωσης των ασθενών με την αγωγή, έλλειψης καθορισμένης ελάχιστης ασφαλούς δόσης PACs, απουσίας καταγραφής της συγκέντρωσης των σκευασμάτων σε PACs και στην μεγάλη ποικιλομορφία ως προς τη

μορφή του σκευάσματος και των οδών χορήγησης. Τα αποτελέσματα από την πιο πρόσφατη συστηματική επισκόπηση και μετανάλυση απέδειξαν τον προστατευτικό ρόλο των *cranberries* έναντι του κινδύνου εμφάνισης κλινικής συμπτωματολογίας λοίμωξης ουροποιητικού σε ειδικούς πληθυσμούς αυξημένου κινδύνου συμπεριλαμβανομένων των παιδιών (κατά 54%), των γυναικών με ιστορικό υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού (κατά 26%, 8 μελέτες, 1555 ασθενείς; RR 0.74, 95% CI 0.55 to 0.99; $I^2 = 54\%$) και ασθενείς υπό ακτινοθεραπεία λόγω καρκίνου προστάτη ή ουροδόχου κύστης (κατά 53%) (Williams et al., 2023, Harris et al., 2023).

Σε αντίθεση με προγενέστερες μελέτες, όλες οι λεπτομέρειες της κλινικής μας μελέτης καθορίστηκαν και καταγράφηκαν αυστηρά με σκοπό να περιοριστεί η πιθανότητα μη γενικεύσιμων αποτελεσμάτων των προγενέστερων μελετών και να εκτιμηθεί ένα μοναδικό και ικανό προφυλακτικής δράσης σκεύασμα *cranberries* σε μορφή κάψουλας, σε υψηλή δόση (240mg PACs εντός 340mg εκχυλίσματος *cranberry*), χορηγούμενο από του στόματος δις ημερησίως για τις πρώτες 15 μέρες και άπαξ ημερησίως μετέπειτα για συνολικό χρονικό διάστημα ενός έτους, με τακτικές επισκέψεις ανά τρεις μήνες σε ένα ειδικό πληθυσμό (τις γυναίκες με πρόσφατο ιστορικό υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού), ο οποίος αναμένεται να ωφεληθεί περισσότερο από μια τέτοια παρέμβαση.

Η κλινική αυτή μελέτη είναι ξεχωριστή λόγω του σχετικά μεγαλύτερου μεγέθους πληθυσμού της (ανάμεσα σε μελέτες με πληθυσμό γυναίκες με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού) και το υψηλό ποσοστό συμμόρφωσης στην αγωγή με σχεδόν όλες τις συμμετέχουσες και στις δυο ομάδες να έχουν συμπληρώσει την αγωγή στο χρονικό διάστημα μελέτης. Σημαντική πτυχή της μελέτης αποτελεί το σχετικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης που ορίζεται σε 12 μήνες, σε αντίθεση με άλλες μελέτες όπως των Babar et al., 2021 (24 weeks) και των Barbosa-Cesnik et al., 2011 (6 μήνες). Η υψηλή δοσολογία 240mg PACs που περιέχεται στις κάψουλες Cysticlean™ ξεχωρίζει τη μελέτη μας καθώς είναι υψηλότερη από άλλες μελέτες όπως των Babar et al., 2021 (2x18,5mg) (Urophenol™) και των Occhipinti et al., 2016 (Oximacro®36mg) αλλά και η μέγιστη δόση συγκέντρωσης PACs ανάμεσα στις διαθέσιμες μελέτης, κατά τη διάρκεια διενέργειας αυτής. Παρόλο που η χρήση του Cysticlean 240mg έχει ερευνηθεί από περιορισμένο αριθμό μελετών, δεν έχει προηγουμένως γίνει συγκριτικά με εικονικό φάρμακο, περιορίζοντας επομένως την επέκταση των αποτελεσμάτων τους σε υποομάδες πληθυσμών και στο γενικό πληθυσμό. Ακόμη, στις προγενέστερες μελέτες, η χρήση

του Cysticlean 240mg είχε ερευνηθεί σε διαφορετικούς πληθυσμούς συγκριτικά με τη δική μας μελέτη, περιλαμβάνοντας και τα δυο φύλα (Risco et al., 2010), είτε σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (53-70 ετών) (Blanco et al., 2018), είτε αποκλειστικά σε γηριατρικούς ασθενείς (71-104 ετών) συμπεριλαμβανομένων ασθενών σε νοσηλευτικά ιδρύματα με υποτροπιάζουσες κυστίτιδες (Núñez et al., 2021). Η μείωση των περιστατικών ασυμπτωματικής μικροβιουρίας λόγω χρήσης σκευασμάτων *cranberries* είχε παρατηρηθεί σε αυτές τις κλινικές μελέτες με περιορισμένο αριθμό γηριατρικού πληθυσμού ανδρών και γυναικών, αλλά η δυνητική επίδραση σε νεότερες, σεξουαλικά ενεργές γυναίκες με ιστορικό υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού δεν είχε εκτιμηθεί, όπως στη μελέτη μας.

Σε αυτή την κλινική μελέτη, ο αριθμός των κλινικών υποτροπών σε γυναίκες με ιστορικό υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού, βρέθηκε στατιστικά σημαντικά μειωμένος (adjusted hazard ratio 0.49; 95% CI 0.38–0.64) μετά τη χρήση του Cysticlean™ 240mg. Μεταξύ αυτών, οι γυναίκες που εμφάνισαν τουλάχιστον τρεις λοιμώξεις ουροποιητικού με κλινική συμπτωματολογία κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν τρεις στην ομάδα παρέμβασης (3.8% των κλινικών υποτροπών), συγκριτικά με 41 στην ομάδα ελέγχου (51.3% των κλινικών υποτροπών). Εμφανίζεται σημαντική διαφορά από μια προγενέστερη μικρότερη τυχαιοποιημένη μελέτη που δεν έδειξε στατιστικά σημαντική προστατευτική δράση της χρήσης χυμού *cranberries* συγκριτικά με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου (HR=0.68, 95% CI 0.33-1.39; P=0.29) (Stapleton et al., 2012).

Η βελτίωση της ποιότητας υγείας (QoL) που παρατηρήθηκε στην κλινική αυτή μελέτη εμφανίζεται σε λογικά πλαίσια, δεδομένου της μείωσης του αριθμού κλινικών υποτροπών και σχετικής συμπτωματολογίας, παρόλο που είναι μικρότερου μεγέθους συγκριτικά με προηγούμενη μελέτη παρατήρησης, όπου είχε καταγραφεί βελτίωση της τάξης του 20% σε χρονική διάρκεια 6 μηνών (Sánchez et al., 2013).

Η στατιστικά σημαντική παράταση του χρόνου ελεύθερου συμπτωματολογίας κατά 3 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν προφύλαξη με *cranberries* έναντι αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, συνάδει με τα αποτελέσματα πρόσφατης συστηματικής ανασκόπησης και μετανάλυσης (Williams et al., 2023, Harris et al., 2023). Η σημαντική μείωση ανίχνευσης αποικιών *E. coli* σε κολπικά και ορθικά επιχρίσματα στην ομάδα παρέμβασης ενισχύει τα μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα προηγούμενης μελέτης των Stapleton et al., 2012 και δίνει το έναυσμα για μελλοντική διερεύνηση της *in vitro* επίδρασης των *cranberries* στο μικροβίωμα του κόλπου και του εντέρου.

Η καθυστέρηση στην αναφορά κλινικής συμπτωματολογίας, οι καθυστερήσεις στην προσέλευση τακτικών επισκέψεων της μελέτης, ιδιαίτερα κατά την πανδημία COVID-19, αλλά και η ανίχνευση και ταυτοποίηση μόνο στελεχών *E. coli* και όχι άλλων μικροοργανισμών στις καλλιέργειες των δειγμάτων ούρων, των κολπικών και των ορθικών επιχρισμάτων αποτέλεσαν τους πιο σημαντικούς περιορισμούς της μελέτης μας. Επιπρόσθετος περιορισμός της μελέτης μας ήταν η χρήση σκευασμάτων μιας μόνο καθορισμένης συγκέντρωσης σκευασμάτων, σε αντίθεση με την πιθανή ταυτόχρονη σύγκριση διαφορετικών συγκεντρώσεων σκευασμάτων και του εικονικού φαρμάκου είτε το διαφορετικό σχήμα χορήγησης (π.χ. 240mg άπαξ ημερησίως vs 240mg δις ημερησίως vs 120mg δις ημερησίως), για την εξακρίβωση της ελάχιστης απαιτούμενης συγκέντρωσης PACs έναντι των υποτροπιάζουσων λοιμώξεων ουροποιητικού. Η χορήγηση αντιπηκτικών θεωρήθηκε ως κριτήριο αποκλεισμού ένταξης στην κλινική αυτή μελέτη, παρόλο που η ταυτόχρονη χορήγηση προϊόντων *cranberries* και βαρφαρίνης θεωρήθηκε ασφαλής μετά από έρευνες το 2011, ενώ προγενέστερες μελέτες τη θεωρούσαν επισφαλή (Mellen et al., 2010).

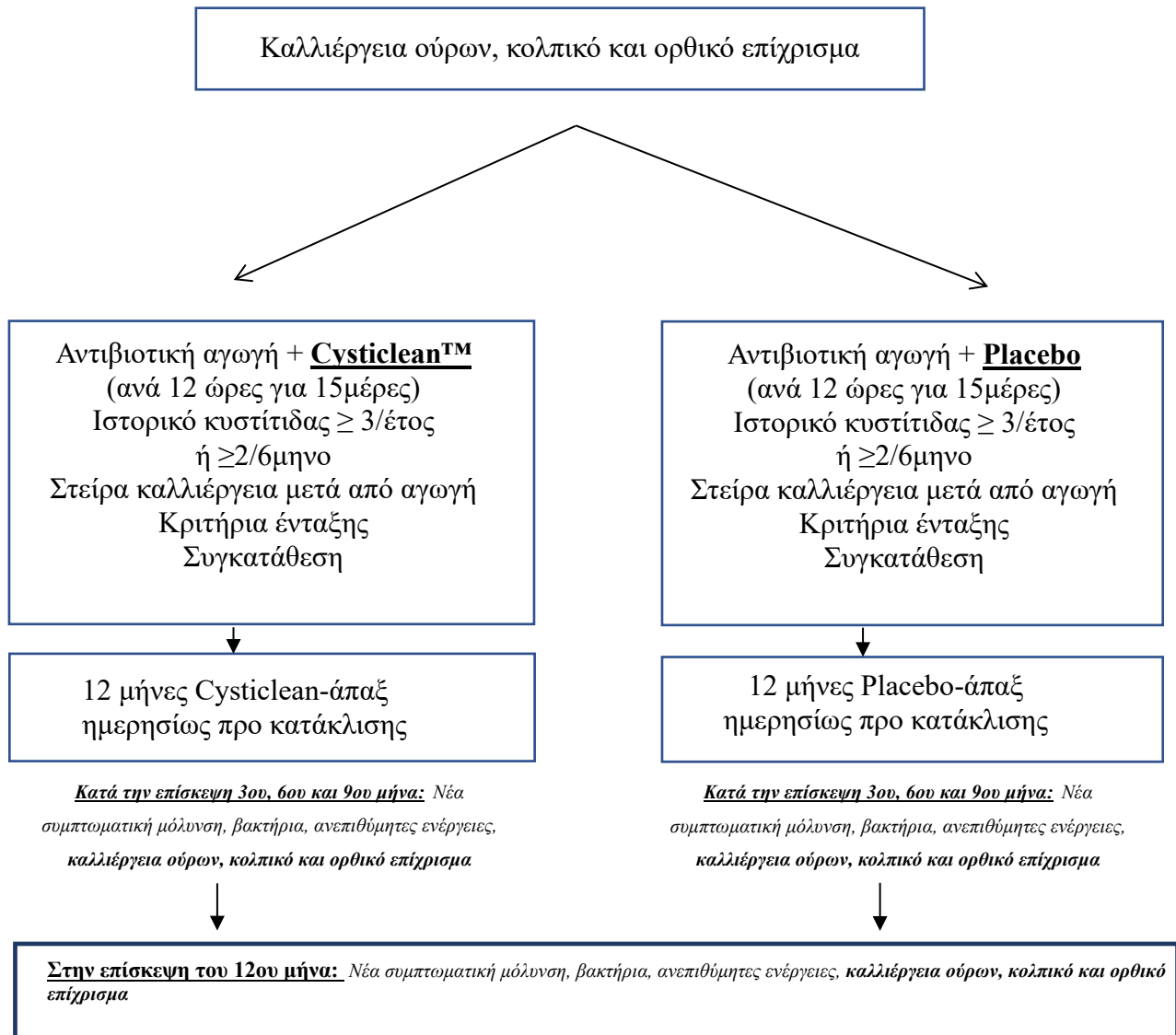
Με την παρούσα μελέτη, εκτιμήθηκε για πρώτη φορά με τη μορφή τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης η αποτελεσματικότητα της καθημερινής χορήγησης κάψουλας υψηλής συγκέντρωσης PACs (Cysticlean™ 240mg) σε ενήλικες γυναίκες με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού και διαπιστώθηκε ο προστατευτικός ρόλος του συγκεκριμένου δοσολογικού σχήματος και μορφής στην πρόληψη κλινικών υποτροπών και στη βελτίωση της ποιότητας υγείας του πληθυσμού αυτού. Λαμβάνοντας υπόψιν την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα όπως περιεγράφηκε παραπάνω καθώς και την απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών στη μελέτη μας, τα αποτελέσματά μας συνάδουν με προηγούμενα μη τυχαιοποιημένα δεδομένα από πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις (Fu et al., 2017) και υποστηρίζουν σθεναρά την προφυλακτική χρήση των PACs από ουρολόγους και άλλες ιατρικές ειδικότητες για την αποτελεσματική πρόληψη υποτροπών λοιμώξεων ουροποιητικού σε γυναίκες αυξημένου κινδύνου.

6. Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές

Η καθημερινή χρήση του Cysticlean™ 240mg μπορεί να αποτρέψει τις κλινικές υποτροπές (rUTIs) και να βελτιώσει τη γενική ποιότητα ζωής σε γυναίκες με ιστορικό υποτροπιάζουσων μη επιπλεγμένων κυστίτιδων. Η χρήση Cysticlean™ 240mg PACs οδηγεί επίσης σε μείωση των επεισοδίων ασυμπτωματικής μικροβιουρίας και του αριθμού των στελεχών του *E. coli* στη μικροβιακή χλωρίδα του κόλπου και του εντέρου. Ενώ είναι απαραίτητη η περαιτέρω διερεύνηση ελάχιστης και μέγιστης δόσης PACs που απαιτούνται για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αντίστοιχα και η πιθανή επίδραση της χορήγησης δύο φορές την ημέρα, η πλήρης απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών με την υψηλότερη δόση που χρησιμοποιήθηκε μέχρι στιγμής στη μελέτη μας υποστηρίζει τη δυνατότητα χρήσης τους στην καθημερινή πρακτική για τη μείωση των rUTIs.

Μια πολύ σημαντική προοπτική που αξίζει περαιτέρω διερεύνηση σε μελλοντικές μελέτες είναι η ποσοτικοποίηση της *in vitro* επίδρασης των PACs σε διαφορετικά στελέχη της μικροβιακής χλωρίδας του κόλπου και του εντέρου, ως φυσική δεξαμενή από την οποία μπορούν να προκύψουν τα στελέχη UPEC. Η αναγνώριση και η ταυτοποίηση συγκεκριμένων δεικτών που προβλέπουν την αποτελεσματικότητα ή την αντοχή διαφόρων στελεχών στη χρήση των *cranberries* θα μπορούσε να βοηθήσει στην εξατομίκευση της προφύλαξης στους ασθενείς που θα μπορούσαν να ωφεληθούν τα μέγιστα. Η διερεύνηση της πιθανής τροποποίησης έκφρασης συγκεκριμένων γονιδίων (που κωδικοποιούν παράγοντες υπεύθυνους για τη βακτηριακή προσκόλληση), προκαλούμενης από τα *cranberries* αποτελεί αντικείμενο μελλοντικού σχεδιασμού της ομάδας μας.

ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ



Ανά πάσα στιγμή, σε περίπτωση υποτροπής, συνέχιση του Cysticlean ή του εικονικού φαρμάκου και θεραπεία με αντιβιοτικά βάσει καλλιέργειας ούρων.

ΕΝΤΥΠΟ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Ημερομηνία:

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ		
Όνοματεπώνυμο:		
Ημερομηνία Γέννησης:		
Βάρος:		
Ύψος:		
BMI:		
Εμμηνόπαυση:	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Ουρολοιμώξεις το προηγούμενο έτος:		
Αλλεργίες:		

ΠΑΘΗΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΕΙΔΟΣ
Ενδοκρινολογική			
Καρδιαγγειακή			
Αναπνευστική			
Γαστρεντερολογική			
Νεφρολογική			
Ουρολογική			

ΠΑΘΗΣΗ	ΝΑΙ	ΌΧΙ	ΕΙΔΟΣ
Αιματολογική			
Δερματολογική			
Ανοσολογική			
Μυοσκελετική			
Νευρολογική			
Ψυχιατρική			
Νεοπλασία			

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ	ΑΙΤΙΑ

ΦΑΡΜΑΚΑ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ	ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ
ANTIBIOTIKA		

Αρχική εκτίμηση πριν την έναρξη της θεραπείας		
Υπέρηχος	Νεφροί	
	Ουροδόχος κύστη	
	PVR	
Καλλιέργεια ούρων		
Κολπικό επίχρισμα		
Ορθικό επίχρισμα		
Ερωτηματολόγιο SF36		

20 ^η μέρα μετά τη θεραπεία	
Καλλιέργεια ούρων	

3 ^{ος} Μήνας		
Υπέρηχος	Νεφροί	
	Ουροδόχος κύστη	
	PVR	
Καλλιέργεια ούρων		
Κολπικό επίχρισμα		
Ορθικό επίχρισμα		
Ερωτηματολόγιο SF36		

6 ^{ος} Μήνας		
Υπέρηχος	Νεφροί	
	Ουροδόχος κύστη	
	PVR	
Καλλιέργεια ούρων		
Κολπικό επίχρισμα		
Ορθικό επίχρισμα		
Ερωτηματολόγιο SF36		

9 ^{ος} Μήνας		
Υπέρηχος	Νεφροί	
	Ουροδόχος κύστη	
	PVR	
Καλλιέργεια ούρων		
Κολπικό επίχρισμα		
Ορθικό επίχρισμα		
Ερωτηματολόγιο SF36		

12 ^{ος} Μήνας		
Υπέρηχος	Νεφροί	
	Ουροδόχος κύστη	
	PVR	
Καλλιέργεια ούρων		
Κολπικό επίχρισμα		
Ορθικό επίχρισμα		
Ερωτηματολόγιο SF36		

ΈΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ



ΘΕΜΑ : «ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ»

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Επώνυμο:

Όνομα:

Ενημερώθηκα πλήρως και λεπτομερώς, από τον υπεύθυνο ιατρό της μελέτης: «Διερεύνηση του ρόλου των *Cranberries (Vaccinium Macrocarpon)* στη μικροβιακή χλωρίδα της γυναίκας» για τους σκοπούς της μελέτης.

Με την παρούσα δήλωση συναινώ στη συμμετοχή μου στη μελέτη και στη λήψη της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής. Επίσης, συμφωνώ να παρέχω οποιοδήποτε βιολογικό υλικό ζητηθεί (ούρα, κολπικό επίχρισμα, ορθικό επίχρισμα) προς εργαστηριακό έλεγχο ο οποίος προβλέπεται στο πρωτόκολλο.

Τόπος:

Ημερομηνία:

Ο ιατρός

Η συμμετέχουσα

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Abarbanel J, Engelstein D, Lask D, et al. Urinary tract infection in men younger than 45 years of age: is there a need for urologic investigation? *Urology*. 2003;62:27–29. PMID: 12837416
2. Aisen CM, Ditkoff E, RoyChoudhury A, et al. Utility of catheterized specimens in reducing overdiagnosis of urinary tract infections in women. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(6):1996–2001. PMID: 29603811
3. Albert X, Huertas I, Pereiro II, et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3) [CD001209].
4. Alonso MD, Marcos C, Davila I, et al. Hypersensitivity to trimethoprim. *Allergy*. 1992;47(4 Pt 1):340–342. PMID: 1443457
5. Altarac S, Papes D. Use of D-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women. *BJU Int*. 2014;113(1):9–10. PMID: 24215164
6. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics*. 1999;103(4 Pt 1):843–852. PMID: 10103321
7. American Urological Association. Medical management of kidney stones. [website] <https://www.auanet.org/guidelines/kidney-stones-medical-mangement-guideline>; 2014.
8. American Urological Association. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU guideline. [(website):] <https://www.auanet.org/guidelines/recurrent-uti>; 2019.
9. Anderson DJ, Kirkland KB, Kaye KS, et al. Underresourced hospital infection control and prevention programs: penny wise, pound foolish? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:767–773. PMID: 17564977
10. Anderson G, Dodson K, Hooton T, et al. Intracellular bacterial communities of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Trends Microbiol*. 2004;12:424–430. PMID: 15337164
11. Anderson GG, Martin SM, Hultgren SJ. Host subversion by formation of intracellular bacterial communities in the urinary tract. *Microbes Infect*. 2004;6(12):1094–1101. PMID: 15380779
12. Anderson KA, McAninch JW. Renal abscesses: classification and review of 40 cases. *Urology*. 1980;16(4):333–338. PMID: 7414775
13. Andrews SJ, Brooks PT, Hanbury DC, et al. Ultrasonography and abdominal radiography versus intravenous urography in investigation of urinary tract infection in men: prospective incident cohort study. *BMJ*. 2002;324(7335):454–456. PMID: 11859046
14. Ansell J, McDonough M, Zhao Y, et al. The absence of an interaction between warfarin and cranberry juice: a randomized, double-blind trial. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(7):824–830. PMID: 19553405
15. Aronson M, Medalia O, Schori L, et al. Prevention of colonization of the urinary tract of mice with *Escherichia coli* by blocking of bacterial adherence with methyl alpha-D-mannopyranoside. *J Infect Dis*. 1979;139(3):329–332. PMID: 376757
16. Asscher A, Chick S, Radford N, et al. Natural history of bacteriuria in asymptomatic nonpregnant women. Brumfitt W, Asscher A. *Urinary tract infection*. University Press: London; 1973:51.
17. Asscher AW. *The challenge of urinary tract infection*. Academy Press: New York; 1980.
18. Asscher AW, McLachlan MS, Jones RV, et al. Screening for asymptomatic urinary-tract infection in schoolgirls. A two-centre feasibility study. *Lancet*. 1973;2(7819):1–4. PMID: 4123292
19. Babar, A., Moore, L., Leblanc, V., Dudonné, S., Desjardins, Y., Lemieux, S., ... & Dodin, S. (2021). High dose versus low dose standardized cranberry proanthocyanidin extract for the prevention of recurrent urinary tract infection in healthy women: a double-blind randomized controlled trial. *BMC urology*, 21, 1-13.
20. Baerheim A, Larsen E, Digraanes A. Vaginal application of lactobacilli in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in women. *Scand J Prim Health Care*. 1994;12(4):239–243. PMID: 7863140
21. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *J Am Med Assoc*. 2015;313(4):398–408. PMID: 25626036
22. Bagshaw SM, Laupland KB. Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(1):67–71. PMID: 16374221

23. Baka S, Kouskouni E, Antonopoulou S, et al. Prevalence of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in women with chronic urinary symptoms. *Urology*. 2009;74(1):62–66. PMID: 19371925
24. Bailey RR, Roberts AP, Gower PE, et al. Prevention of urinary-tract infection with low-dose nitrofurantoin. *Lancet*. 1971;2(7734):1112–1114. PMID: 4107395
25. Barbosa-Cesnik, C., Brown, M. B., Buxton, M., Zhang, L., DeBusscher, J., & Foxman, B. (2011). Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clinical infectious diseases*, 52(1), 23-30.
26. Barea, B. M., Veeratterapillay, R., & Harding, C. (2020). Nonantibiotic treatments for urinary cystitis: an update. *Current opinion in urology*, 30(6), 845-852.
27. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Executive summary: implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):1197–1202. PMID: 27118828
28. Bartlett JG, Gorbach SL. Anaerobic bacteria in suppurative infections of the male genitourinary system. *J Urol*. 1981;125(3):376–378. PMID: 7206087
29. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, et al. A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol*. 2005;47(4):542–548 [discussion 548]. PMID: 15774256
30. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol*. 2013;190(6):1981–1989. PMID: 23867306
31. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, et al. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Arch Intern Med*. 2011;171(14):1270–1278. PMID: 21788542
32. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2012;172(9):704–712. PMID: 22782199
33. Beeson PB, Guze LB. Experimental pyelonephritis. I. Effect of ureteral ligation on the course of bacterial infection in the kidney of the rat. *J Exp Med*. 1956;104(6):803–815. PMID: 13376805
34. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *J Am Med Assoc*. 2002;287(20):2701–2710. PMID: 12020306
35. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Role of uropathogenic *Escherichia coli* virulence factors in development of urinary tract infection and kidney damage. *Int J Nephrol*. 2012;2012:681473. PMID: 22506110
36. Billips BK, Forrestal SG, Rycyk MT, et al. Modulation of host innate immune response in the bladder by uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 2007;75(11):5353–5360. PMID: 17724068
37. Billips BK, Schaeffer AJ, Klumpp DJ. Molecular basis of uropathogenic *Escherichia coli* evasion of the innate immune response in the bladder. *Infect Immun*. 2008;76(9):3891–3900. PMID: 18559433
38. Blanco, J. J. C., Gonzalez, G. T., Villa, A. G., del Cañizo Alvarez, A., & Núñez, J. F. M. (2018). Uncomplicated cystitis treated with high proanthocyanidins cranberry concentration in patients aged 70 years old and below with recurrent urinary tract infections. *Revista Electrónica de Biomedicina*, (2), 9-21.
39. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, et al. Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 2005;161(6):557–564. PMID: 15746472
40. Bromberg K, Gleich S, Ginsberg MB. Clostridia in urinary tract infections. *South Med J*. 1982;75(10):1298–1300. PMID: 7123316
41. Brown P, Ki M, Foxman B. Acute pyelonephritis among adults: cost of illness and considerations for the economic evaluation of therapy. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(11):1123–1142. PMID: 16277548
42. Brown, P. N., Turi, C. E., Shipley, P. R., & Murch, S. J. (2012). Comparisons of large (*Vaccinium macrocarpon* Ait.) and small (*Vaccinium oxycoccos* L., *Vaccinium vitis-idaea* L.) cranberry in British Columbia by phytochemical determination, antioxidant potential, and metabolomic profiling with chemometric analysis. *Planta medica*, 78(06), 630-640.
43. Brubaker L, Wolfe AJ. The female urinary microbiota/microbiome: clinical and research implications. *Rambam Maimonides Med J*. 2017;8(2). PMID: 28467757

44. Cattell WR, Charleton CAC, McSherry A, et al. The localization of urinary tract infection and its relationship to relapse, reinfection and treatment. Brumfitt W, Asscher AW. Urinary tract infection. Oxford University Press: London; 1973:206–214.
45. CDC. Report to the president on combating antibiotic resistance. [(website):] <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/report-to-the-president-on-combating-antibiotic-resistance.pdf>; 2014.
46. Chan RC, Bruce AW, Reid G. Adherence of cervical, vaginal and distal urethral normal microbial flora to human uroepithelial cells and the inhibition of adherence of gram-negative uropathogens by competitive exclusion. J Urol. 1984;131(3):596–601. PMID: 6422061
47. Charlton CA, Crowther A, Davies JG, et al. Three-day and ten-day chemotherapy for urinary tract infections in general practice. Br Med J. 1976;1(6002):124–126. PMID: 764915
48. Chen YH, Ko WC, Hsueh PR. The role of fluoroquinolones in the management of urinary tract infections in areas with high rates of fluoroquinolone-resistant uropathogens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31(8):1699–1704. PMID: 22052606
49. Chenoweth CE, Gould CV, Saint S. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am. 2014;28(1):105–119. PMID: 24484578
50. Chenoweth CE, Saint S. Urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am. 2016;30(4):869–885. PMID: 27816141
51. Chhajed PN, Plit ML, Hopkins PM, et al. Achilles tendon disease in lung transplant recipients: association with ciprofloxacin. Eur Respir J. 2002;19(3):469–471. PMID: 11936524
52. Christ W, Lehnert T, Ulbrich B. Specific toxicologic aspects of the quinolones. Rev Infect Dis. 1988;10(Suppl 1):S141–S146. PMID: 3279489
53. Ciril C, Wieser A, Yadav M, et al. Subversion of Toll-like receptor signaling by a unique family of bacterial Toll/interleukin-1 receptor domain-containing proteins. Nat Med. 2008;14(4):399–406. PMID: 18327267
54. Clayson D, Wild D, Doll H, et al. Validation of a patient-administered questionnaire to measure the severity and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in uncomplicated urinary tract infection (UTI): the UTI Symptom Assessment questionnaire. BJU Int. 2005;96(3):350–359. PMID: 16042729
55. Clayton MD, Fowler JE Jr, Sharifi R, et al. Causes, presentation and survival of fifty-seven patients with necrotizing fasciitis of the male genitalia. Surg Gynecol Obstet. 1990;170:49–55. PMID: 2294630
56. Cockerill FR, Edson RS. Trimethoprim-sulfamethoxazole. Mayo Clin Proc. 1991;66(12):1260–1269. PMID: 1749295
57. Connell I, Agace W, Klemm P, et al. Type 1 fimbrial expression enhances Escherichia coli virulence for the urinary tract. Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93(18):9827–9832. PMID: 8790416
58. Côté, J., Caillet, S., Doyon, G., Sylvain, J. F., & Lacroix, M. (2010). Bioactive compounds in cranberries and their biological properties. *Critical reviews in food science and nutrition*, 50(7), 666–679.
59. Cox CE, Hinman F Jr. Experiments with induced bacteriuria, vesical emptying and bacterial growth on the mechanism of bladder defense to infection. J Urol. 1961;86:739–748. PMID: 13881887
60. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. Menopause. 2018;25(1):11–20. PMID: 28816933
61. Cronberg S, Welin CO, Henriksson L, et al. Prevention of recurrent acute cystitis by methenamine hippurate: double blind controlled crossover long term study. Br Med J (Clin Res Ed). 1987;294(6586):1507–1508. PMID: 3111615
62. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. Can Urol Assoc J. 2011;5(5):316–322. PMID: 22031610
63. Davey P, Marwick CA, Scott CL, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(2) [CD003543].
64. Davies AG, McLachlan MS, Asscher AW. Progressive kidney damage after non-obstructive urinary tract infection. Br Med J. 1972;4(5837):406–407. PMID: 4637156
65. Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. Climacteric. 2003;6(1):45–52. PMID: 12725664
66. Dielubanza EJ, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in women. Med Clin North Am. 2011;95(1):27–41. PMID: 21095409

67. Dorr MB, Nelson AL, Mayer PR, et al. Plasma estrogen concentrations after oral and vaginal estrogen administration in women with atrophic vaginitis. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2365–2368. PMID: 20466363
68. Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, et al. Urinary tract infection in male veterans: treatment patterns and outcomes. *JAMA Intern Med*. 2013;173(1):62–68. PMID: 23212273
69. Domenici L, Monti M, Bracchi C, et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(13):2920–2925. PMID: 27424995
70. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(2):167–193. PMID: 11932229
71. Duguid JP, Anderson ES, Campbell I. Fimbriae and adhesive properties in *Salmonellae*. *J Pathol Bacteriol*. 1966;92(1):107–138. PMID: 5334095
72. Duncan JL. Differential effect of Tamm-Horsfall protein on adherence of *Escherichia coli* to transitional epithelial cells. *J Infect Dis*. 1988;158(6):1379–1382. PMID: 3058823
73. Dune TJ, Price TK, Hilt EE, et al. Urinary symptoms and their associations with urinary tract infections in urogynecologic patients. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):718–725. PMID: 28885414
74. Eisenstein BI. Phase variation of type 1 fimbriae in *Escherichia coli* is under transcriptional control. *Science*. 1981;214:337–339. PMID: 6116279
75. Elliott TS, Reed L, Slack RC, et al. Bacteriology and ultrastructure of the bladder in patients with urinary tract infections. *J Infect*. 1985;11(3):191–199. PMID: 3936879
76. Ena J, Amador C, Martinez C, et al. Risk factors for acquisition of urinary tract infections caused by ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*. *J Urol*. 1995;153:117–120. PMID: 7966741
77. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(5):1072–1079. PMID: 10329858
78. Fader RC, Davis CP. *Klebsiella pneumoniae*-induced experimental pyelitis: the effect of piliation on infectivity. *J Urol*. 1982;128:197–201. PMID: 6125604
79. Fair WR, Timothy MM, Millar MA, et al. Bacteriologic and hormonal observations of the urethra and vaginal vestibule in normal, premenopausal women. *J Urol*. 1970;104(3):426–431. PMID: 4918229
80. Fairchild TN, Shuman W, Berger RE. Radiographic studies for women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*. 1982;128(2):344–345. PMID: 7109105
81. Fairley K, Bond A, Adey F. The site of infection in pregnancy bacteriuria. *Lancet*. 1966;1:939–941. PMID: 4160644
82. Fairley K. The routine determination of the site of infection in the investigation of patients with urinary tract infection. Kincaid-Smith P, Fairley K. *Renal infection and renal scarring*. Mercedes: Melbourne; 1972.
83. Fairley KF, Birch DF. Detection of bladder bacteriuria in patients with acute urinary symptoms. *J Infect Dis*. 1989;159(2):226–231. PMID: 2915153
84. Fairley KF, Bond AG, Brown RB, et al. Simple test to determine the site of urinary-tract infection. *Lancet*. 1967;2(7513):427–428. PMID: 4166099
85. Fairley KF, Whitworth JA, Radford NJ, et al. Pregnancy bacteriuria: the significance of site of infection. *Med J Aust*. 1973;2:424–427. PMID: 4748567
86. Falagas ME, Betsi GI, Tokas T, et al. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs*. 2006;66(9):1253–1261. PMID: 16827601
87. FDA. FDA In Brief: FDA warns that fluoroquinolone antibiotics can cause aortic aneurysm in certain patients. [(website):] <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-warns-fluoroquinolone-antibiotics-can-cause-aortic-aneurysm-certain-patients>; 2018.
88. FDA. FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics on risks of mental health and low blood sugar adverse reactions. [(website):] <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-updates-warnings-fluoroquinolone-antibiotics-risks-mental-health-and-low-blood-sugar-adverse>; 2018.
89. FDA Drug Safety Communication. FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. 2016.
90. Fihn SD, Latham RH, Roberts P, et al. Association between diaphragm use and urinary tract infection. *J Am Med Assoc*. 1985;254(2):240–245. PMID: 3999367
91. Finegold S. Urinary tract infections. Finegold S. *Anaerobic bacteria in human disease*. Academic Press: New York; 1977:311–349.

92. Finucane TE. "Urinary tract infection"-requiem for a heavyweight. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(8):1650–1655.
93. Foo, L. Y., Lu, Y., Howell, A. B., & Vorsa, N. (2000). The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro. *Phytochemistry*, 54(2), 173-181.
94. Forland M, Thomas V, Shelokov A. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus. Studies on antibody coating of bacteria. *J Am Med Assoc.* 1977;238(18):1924–1926. PMID: 333137
95. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol.* 2000;10:509–515. PMID: 11118930
96. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol.* 2000;151(12):1194–1205. PMID: 10905532
97. Foxman B, Zhang L, Tallman P, et al. Virulence characteristics of *Escherichia coli* causing first urinary tract infection predict risk of second infection. *J Infect Dis.* 1995;172(6):1536–1541. PMID: 7594713
98. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113(Suppl 1A):5S–13S. PMID: 12113866
99. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2010;7(12):653–660. PMID: 21139641
100. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(1):1–13. PMID: 24484571
101. Fowler JE Jr, Latta R, Stamey TA. Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. VIII. The role of bacterial interference. *J Urol.* 1977;118(2):296–298. PMID: 408518
102. Fowler JE Jr, Perkins T. Presentation, diagnosis and treatment of renal abscesses: 1972-1988. *J Urol.* 1994;151(4):847–851. PMID: 8126807
103. Frazee BW, Enriquez K, Ng V, et al. Abnormal urinalysis results are common, regardless of specimen collection technique, in women without urinary tract infections. *J Emerg Med.* 2015;48(6):706–711. PMID: 25841289
104. Free online SF-36 score calculator – OrthoToolKit [Internet]. Available from: <https://orthotoolkit.com/sf-36/>
105. Freedman L. Interstitial renal inflammation, including pyelonephritis and urinary tract infection. Early L, Gottschalk C. Strauss and Welt's diseases of the kidney. Little, Brown: Boston; 1979.
106. Freedman LR, Beeson PB. Experimental pyelonephritis. IV. Observations on infections resulting from direct inoculation of bacteria in different zones of the kidney. *Yale J Biol Med.* 1958;30(6):406–414. PMID: 13570162
107. Freedman LR. Natural history of urinary infection in adults. *Kidney Int Suppl.* 1975;4:S96–S100. PMID: 1059818
108. Fu, Z., Liska, D., Talan, D., & Chung, M. (2017). Cranberry reduces the risk of urinary tract infection recurrence in otherwise healthy women: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of nutrition*, 147(12), 2282-2288.
109. Gaffney RA, Venegas MF, Kanerva C, et al. Effect of vaginal fluid on adherence of type 1 piliated *Escherichia coli* to epithelial cells. *J Infect Dis.* 1995;172(6):1528–1535. PMID: 7594712
110. Gagyor I, Bleidorn J, Kochen MM, et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ.* 2015;351 [h6544].
111. Garofalo CK, Hooton TM, Martin SM, et al. *Escherichia coli* from urine of female patients with urinary tract infections is competent for intracellular bacterial community formation. *Infect Immun.* 2007;75:52–60. PMID: 17074856
112. Geerlings SE, Beerepoot MA, Prins JM. Prevention of recurrent urinary tract infections in women: antimicrobial and nonantimicrobial strategies. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(1):135–147. PMID: 24484580
113. Giesen LG, Cousins G, Dimitrov BD, et al. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract.* 2010;11:78. PMID: 20969801
114. Gilbert DN. Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:399–405. PMID: 2039189
115. Godoy-Santos AL, Bruschini H, Cury J, et al. Fluoroquinolones and the risk of Achilles tendon disorders: update on a neglected complication. *Urology.* 2018;113:20–25. PMID: 29074337

116. Golebiewska J, Debska-Slizien A, Komarnicka J, et al. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2011;43(8):2985–2990. PMID: 21996206
117. Goransson M, Uhlin BE. Environmental temperature regulates transcription of a virulence pili operon in *E. coli*. *EMBO J.* 1984;3:2885–2888. PMID: 6151898
118. Gorbach SL, Bartlett JG. Anaerobic infections (second of three parts). *N Engl J Med.* 1974;290(22):1237–1245. PMID: 4596718
119. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, et al. Guidelines on urological infections. [(website):] https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf; 2015.
120. Greene BL. Physical therapist management of fluoroquinolone-induced Achilles tendinopathy. *Phys Ther.* 2002;82(12):1224–1231. PMID: 12444881
121. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e103–e120. PMID: 21292654
122. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, et al. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med.* 2001;135(1):9–16. PMID: 11434727
123. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med.* 2001;135(1):41–50. PMID: 11434731
124. Guttman D. Follow-up of urinary tract infection in domiciliary patients. Brumfitt W, Asscher A. Urinary tract infection. Oxford University Press: London; 1973:62.
125. Hagberg L, Engberg I, Freter R, et al. Ascending, unobstructed urinary tract infection in mice caused by pyelonephritogenic *Escherichia coli* of human origin. *Infect Immun.* 1983;40:273–283. PMID: 6339403
126. Hagberg L, Hull R, Hull S, et al. Contribution of adhesion to bacterial persistence in the mouse urinary tract. *Infect Immun.* 1983;40(1):265–272. PMID: 6131870
127. Hamilton, K., Bennett, N. C., Purdie, G., & Herst, P. M. (2015). Standardized cranberry capsules for radiation cystitis in prostate cancer patients in New Zealand: a randomized double blinded, placebo controlled pilot study. *Supportive care in cancer*, 23, 95-102.
128. Handley MA, Reingold AL, Shiboski S, et al. Incidence of acute urinary tract infection in young women and use of male condoms with and without nonoxynol-9 spermicides. *Epidemiology.* 2002;13(4):431–436. PMID: 12094098
129. Hannan, T. J., Totsika, M., Mansfield, K. J., Moore, K. H., Schembri, M. A., & Hultgren, S. J. (2012). Host–pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. *FEMS microbiology reviews*, 36(3), 616-648.
130. Harbord RB, Gruneberg RN. Treatment of urinary tract infection with a single dose of amoxycillin, co-trimoxazole, or trimethoprim. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;283(6302):1301–1302. PMID: 6794831
131. Harding GK, Ronald AR. A controlled study of antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary infection in women. *N Engl J Med.* 1974;291(12):597–601. PMID: 4603995
132. Harris E. Updated Meta-analysis: Cranberry Products Reduced UTI Risk. *JAMA.* 2023;329(20):1730. doi:10.1001/jama.2023.7761
133. Harrison WO, Holmes KK, Belding ME. A prospective evaluation of recurrent urinary tract infection in women. *Clin Res.* 1974;22:125A.
134. Higgins A, Garg T. *Aerococcus urinae*: an emerging cause of urinary tract infection in older adults with multimorbidity and urologic cancer. *Urol Case Rep.* 2017;13:24–25. PMID: 28435789
135. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol.* 2014;52(3):871–876. PMID: 24371246
136. Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflex. *Clin Radiol.* 1960;11:219–231. PMID: 13714877
137. Hollyer I, Ison MG. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2017. PMID: 29272071
138. Hootkins R, Fenves AZ, Stephens MK. Acute renal failure secondary to oral ciprofloxacin therapy: a presentation of three cases and a review of the literature. *Clin Nephrol.* 1989;32(2):75–78. PMID: 2670382
139. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, et al. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med.* 2013;369(20):1883–1891. PMID: 24224622

140. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.* 1996;335(7):468–474. PMID: 8672152
141. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med.* 2000;343(14):992–997. PMID: 11018165
142. Hooton TM, Stamm WE. Management of acute uncomplicated urinary tract infection in adults. *Med Clin North Am.* 1991;75:339–357. PMID: 1996038
143. Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, et al. Effect of increased daily water intake in premenopausal women with recurrent urinary tract infections: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2018;178(11):1509–1515. PMID: 30285042
144. Hooton TM, Winter C, Tiu F, et al. Association of acute cystitis with the stage of the menstrual cycle in young women. *Clin Infect Dis.* 1996;23(3):635–636. PMID: 8879792
145. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 2012;366(11):1028–1037. PMID: 22417256
146. Hopkins WJ, Elkahwaji J, Beierle LM, et al. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. *J Urol.* 2007;177(4):1349–1353 [quiz 1591]. PMID: 17382730
147. Howell AB, Botto H, Combescure C, et al. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:94. PMID: 20398248
148. Hunstad DA, Justice SS, Hung CS, et al. Suppression of bladder epithelial cytokine responses by uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 2005;73(7):3999–4006. PMID: 15972487
149. Hultgren SJ, Porter TN, Schaeffer AJ, et al. Role of type 1 pili and effects of phase variation on lower urinary tract infections produced by *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 1985;50:370–377. PMID: 2865209
150. Hultgren SJ, Porter TN, Schaeffer AJ, et al. Role of type 1 pili and effects of phase variation on lower urinary tract infections produced by *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 1985;50:370–377. PMID: 2865209
151. Iravani A. Advances in the understanding and treatment of urinary tract infections in young women. *Urology.* 1991;37(6):503–511. PMID: 2038781
152. Ishitoya S, Yamamoto S, Mitsumori K, et al. Non-secretor status is associated with female acute uncomplicated pyelonephritis. *BJU Int.* 2002;89(9):851–854. PMID: 12010227
153. Itokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, et al. Antimicrobial resistance rates among aerobic gram-negative bacilli recovered from patients in intensive care units: evaluation of a national postmarketing surveillance program. *Clin Infect Dis.* 1996;23(4):779–784. PMID: 8909844
154. Iwahi T, Abe Y, Nakao M, et al. Role of type 1 fimbriae in the pathogenesis of ascending urinary tract infection induced by *Escherichia coli* in mice. *Infect Immun.* 1983;39(3):1307–1315. PMID: 6132876
155. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):161–182 [Table of Contents]. PMID: 19136439
156. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1) [CD001321].
157. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(10) [CD001321]. PMID: 23076891
158. Johnson JR, Jelacic S, Schoening LM, et al. The IrgA homologue adhesin Iha is an *Escherichia coli* virulence factor in murine urinary tract infection. *Infect Immun.* 2005;73(2):965–971. PMID: 15664939
159. Johnson JR, Johnston B, Clabots C, et al. *Escherichia coli* sequence type ST131 as the major cause of serious multidrug-resistant *E. coli* infections in the United States. *Clin Infect Dis.* 2010;51:286–294. PMID: 20572763
160. Johnson JR, O'Bryan TT, Delavari P, et al. Clonal relationships and extended virulence genotypes among *Escherichia coli* isolates from women with a first or recurrent episode of cystitis. *J Infect Dis.* 2001;183:1508–1517. PMID: 11319687
161. Johnson JR, Stamm WE. Urinary tract infections in women: diagnosis and treatment. *Ann Intern Med.* 1989;111(11):906–917. PMID: 2683922
162. Johnson JR, Weissman SJ, Stell AL, et al. Clonal and pathotypic analysis of archetypal *Escherichia coli* cystitis isolate NU14. *J Infect Dis.* 2001;184(12):1556–1565. PMID: 11740731
163. Johnson MI, Merrilees D, Robson WA, et al. Oral ciprofloxacin or trimethoprim reduces bacteriuria after flexible cystoscopy. *BJU Int.* 2007;100:826–829. PMID: 17822463

164. Jones CH, Pinkner JS, Roth R, et al. FimH adhesin of type 1 pili is assembled into a fibrillar tip structure in the Enterobacteriaceae. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:2081–2085. PMID: 7892228
165. Jordan PA, Irvani A, Richard GA, et al. Urinary tract infection caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *J Infect Dis*. 1980;142:510–515. PMID: 7192302
166. Josephson S, Thomason J, Sturino K, et al. *Gardnerella vaginalis* in the urinary tract: incidence and significance in a hospital population. *Obstet Gynecol*. 1988;71(2):245–250. PMID: 3257296
167. Justice SS, Hung C, Theriot JA, et al. Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:1333–1338. PMID: 14739341
168. Juthani-Mehta M, Van Ness PH, Bianco L, et al. Effect of cranberry capsules on bacteriuria plus pyuria among older women in nursing homes: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc*. 2016;316(18):1879–1887. PMID: 27787564
169. Kallenius G, Mollby R, Svenson S. Adhesion of *Escherichia coli* to human periurethral cells correlated to mannose-resistant agglutination of human erythrocytes. *FEMS Microbiol Lett*. 1979;5:295–299.
170. Kallenius G, Mollby R, Svenson S. The Pk antigen as receptor for the haemagglutinin of pyelonephritic *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett*. 1980;7:297.
171. Kallenius G, Mollby R, Svenson SB, et al. Occurrence of P-fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. *Lancet*. 1981;2(8260–61):1369–1372. PMID: 6171697
172. Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology*. 1998;52:552–558. PMID: 9763070
173. Karlowsky JA, Hoban DJ, Decorby MR, et al. Fluoroquinolone-resistant urinary isolates of *Escherichia coli* from outpatients are frequently multidrug resistant: results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance-Quinolone Resistance study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2251–2254. PMID: 16723598
174. Karlsons, A., Osvalde, A., Čekstere, G., & Pormale, J. (2018). Research on the mineral composition of cultivated and wild blueberries and cranberries.
175. Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians*. 1956;69:56–64. PMID: 13380946
176. Kayalp D, Dogan K, Ceylan G, et al. Can routine automated urinalysis reduce culture requests? *Clin Biochem*. 2013;46(13–14):1285–1289. PMID: 23810583
177. Kaye D. Antibacterial activity of human urine. *J Clin Invest*. 1968;47(10):2374–2390. PMID: 4877682
178. Kennedy RP, Plorde JJ, Petersdorf RG. Studies on the epidemiology of *Escherichia coli* infections. IV. Evidence for a nosocomial flora. *J Clin Invest*. 1965;44:193–201. PMID: 14260161
179. Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, et al. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(5):354–360. PMID: 20048681
180. Kisieliu PV, Schwan WR, Amundsen SK, et al. In vivo expression and variation of *Escherichia coli* type 1 and P pili in the urine of adults with acute urinary tract infections. *Infect Immun*. 1989;57:1656–1662. PMID: 2566580
181. Klemm P, Hancock V, Schembri MA. Mellowing out: adaptation to commensalism by *Escherichia coli* asymptomatic bacteriuria strain 83972. *Infect Immun*. 2007;75(8):3688–3695. PMID: 17502385
182. Klemm P. Fimbrial adhesions of *Escherichia coli*. *Rev Infect Dis*. 1985;7:321–340. PMID: 2862689
183. Klumpp DJ, Weiser AC, Sengupta S, et al. Uropathogenic *Escherichia coli* potentiates type 1 pilus-induced apoptosis by suppressing NF-kappaB. *Infect Immun*. 2001;69:6689–6695. PMID: 11598039
184. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, et al. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ*. 2001;322:1571. PMID: 11431298
185. Kraft JK, Stamey TA. The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. *Medicine (Baltimore)*. 1977;56:55–60. PMID: 319320
186. Kranjcec B, Papes D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014;32(1):79–84. PMID: 23633128

187. Krieger JN, Ross SO, Simonsen JM. Urinary tract infections in healthy university men. *J Urol*. 1993;149(5):1046–1048. PMID: 8483206
188. Kudinha T, Johnson JR, Andrew SD, et al. Escherichia coli sequence type 131 as a prominent cause of antibiotic resistance among urinary Escherichia coli isolates from reproductive-age women. *J Clin Microbiol*. 2013;51:3270–3276. PMID: 23885001
189. Kumar S, Muchmore A. Tamm-Horsfall protein—uromodulin (1950-1990). *Kidney Int*. 1990;37:1395–1401. PMID: 2194064
190. Kunin CM. The quantitative significance of bacteria visualized in the unstained urinary sediment. *N Engl J Med*. 1961;265:589–590. PMID: 13755141
191. Kunin CM. Use of antimicrobial agents in treating urinary tract infection. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1985;14:39–65. PMID: 3919541
192. Kunz HH, Sieberth HG, Freiberg J, et al. The value of suprapubic bladder aspiration in the diagnosis of bacteriuria (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr*. 1975;100:2252–2256 [2261–2264]. PMID: 1183322
193. Langermann S, Palaszynski S, Barnhart M, et al. Prevention of mucosal Escherichia coli infection by FimH-adhesin-based systemic vaccination. *Science*. 1997;276:607–611. PMID: 9110982
194. Latham RH, Running K, Stamm WE. Urinary tract infections in young adult women caused by Staphylococcus saprophyticus. *JAMA*. 1983;250:3063–3066. PMID: 6644988
195. Latham RH, Wong ES, Larson A, et al. Laboratory diagnosis of urinary tract infection in ambulatory women. *J Am Med Assoc*. 1985;254:3333–3336. PMID: 3906157
196. Latthe PM, Foon R, Tooze-Hobson P. Prophylactic antibiotics in urodynamics: a systematic review of effectiveness and safety. *Neurourol Urodyn*. 2008;27(3):167–173. PMID: 17849482
197. Lawrentschuk N, Ooi J, Pang A, et al. Cystoscopy in women with recurrent urinary tract infection. *Int J Urol*. 2006;13(4):350–353. PMID: 16734849
198. Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F, et al. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135(2):603–609. PMID: 22903687
199. Le Trong I, Aprikian P, Kidd BA, et al. Structural basis for mechanical force regulation of the adhesin FimH via finger trap-like beta sheet twisting. *Cell*. 2010;141:645–655. PMID: 20478255
200. Leatham-Jensen MP, Mokszycki ME, Rowley DC, et al. Uropathogenic Escherichia coli metabolite-dependent quiescence and persistence may explain antibiotic tolerance during urinary tract infection. *mSphere*. 2016;1(1). PMID: 27303698
201. Lee J, Patel G, Huprikar S, et al. Decreased susceptibility to polymyxin B during treatment for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection. *J Clin Microbiol*. 2009;47(5):1611–1612. PMID: 19261795
202. Lee BS, Bhuta T, Simpson JM, et al. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(10) [CD003265].
203. Leffler H, Svanborg-Eden C. Chemical identification of glycosphingolipid receptor for Escherichia coli attaching to human urinary tract epithelial cells and agglutinating erythrocytes. *FEMS Microbiol Lett*. 1980;8:127–134.
204. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372(9):825–834. PMID: 25714160
205. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8) [CD001500]. PMID: 27577677
206. Lewis DA, Brown R, Williams J, et al. The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:41. PMID: 23967406
207. Licker M, Sorescu T, Rus M, et al. Extensively drug-resistant Myroides odoratimimus - a case series of urinary tract infections in immunocompromised patients. *Infect Drug Resist*. 2018;11:743–749. PMID: 29849466
208. Lipsky BA, Inui TS, Plorde JJ, et al. Is the clean-catch midstream void procedure necessary for obtaining urine culture specimens from men? *Am J Med*. 1984;76(2):257–262. PMID: 6695949
209. Little P, Turner S, Rumsby K, et al. Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study. *Health Technol Assess*. 2009;13(19):iii–iv [ix–xi, 1–73]. PMID: 19364448
210. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K. EAU guidelines, edn. presented at the EAU annual congress Milan 2021. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines>.

211. Ljungh A, Wadstrom T. Fimbriation of *Escherichia coli* in urinary tract infections: comparisons between bacteria in the urine and subcultured bacterial isolates. *Current Microbiol.* 1983;8:263.
212. Lo TS, Hammer KD, Zegarra M, et al. Methenamine: a forgotten drug for preventing recurrent urinary tract infection in a multidrug resistance era. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(5):549–554. PMID: 24689705
213. Lomberg H, Hanson LA, Jacobsson B, et al. Correlation of P blood group, vesicoureteral reflux, and bacterial attachment in patients with recurrent pyelonephritis. *N Engl J Med.* 1983;308:1189–1192. PMID: 6341837
214. Long E, Vince J. Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: what are appropriate methods of urine collection in UTI? *J Trop Pediatr.* 2007;53(4):221–224. PMID: 17517815
215. Luis A, Domingues F, Pereira L. Can cranberries contribute to reduce the incidence of urinary tract infections? A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of clinical trials. *J Urol.* 2017;198(3):614–621. PMID: 28288837
216. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol.* 2006;108(6):1354–1360. PMID: 17138766
217. Mabeck CE. Treatment of uncomplicated urinary tract infection in non-pregnant women. *Postgrad Med J.* 1972;48:69–75. PMID: 4552445
218. MacDonald TM, Beardon PH, McGilchrist MM, et al. The risks of symptomatic vaginal candidiasis after oral antibiotic therapy. *Q J Med.* 1993;86(7):419–424. PMID: 8210296
219. Magasi P, Panovics J, Illes A, et al. Uro-Vaxom and the management of recurrent urinary tract infection in adults: a randomized multicenter double-blind trial. *Eur Urol.* 1994;26(2):137–140. PMID: 7957468
220. Manges AR, Dietrich PS, Riley LW. Multidrug-resistant *Escherichia coli* clonal groups causing community-acquired pyelonephritis. *Clin Infect Dis.* 2004;38:329–334. PMID: 14727201
221. Manges AR, Johnson JR, Foxman B, et al. Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multidrug-resistant *Escherichia coli* clonal group. *N Engl J Med.* 2001;345:1007–1013. PMID: 11586952
222. Marchant J. When antibiotics turn toxic. *Nature.* 2018;555:431–433.
223. Marques AG, Doi AM, Pasternak J, et al. Performance of the dipstick screening test as a predictor of negative urine culture. *Einstein (Sao Paulo).* 2017;15(1):34–39. PMID: 28444086
224. Marrie TJ, Harding GK, Ronald AR. Anaerobic and aerobic urethral flora in healthy females. *J Clin Microbiol.* 1978;8:67–72. PMID: 566769
225. Martinez F, Kindrachuk R, Thomas E, et al. Effect of prophylactic, low dose cephalexin on fecal and vaginal bacteria. *J Urol.* 1985;133:994–996. PMID: 3999226
226. Martinez JJ, Hultgren SJ. Requirement of Rho-family GTPases in the invasion of Type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol.* 2002;4(1):19–28. PMID: 11856170
227. McCabe WR, Jackson GG. Treatment of pyelonephritis: bacterial, drug and host factors in success or failure among 252 patients. *N Engl J Med.* 1965;272:137–144. PMID: 14281538
228. McCue JD. Urinary tract infection and dysuria. Cost-conscious evaluation and antibiotic therapy. *Postgrad Med.* 1986;80:133–134 [139–142]. PMID: 3763521
229. McMurdo ME, Argo I, Phillips G, et al. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:389–395. PMID: 19042940
230. Meister L, Morley EJ, Scheer D, et al. History and physical examination plus laboratory testing for the diagnosis of adult female urinary tract infection. *Acad Emerg Med.* 2013;20(7):631–645. PMID: 23859578
231. Mellen CK, Ford M, Rindone JP. Effect of high-dose cranberry juice on the pharmacodynamics of warfarin in patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(1):139–142. PMID: 20642557
232. Merseburger, A. S., Kuczyk, M. A., & Moul, J. W. (Eds.). (2014). *Urology at a Glance* (No. 10852). Springer Berlin Heidelberg.
233. Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, et al. Use of low potency estrogens does not reduce the risk of hip fracture. *Bone.* 2002;30(4):613–618. PMID: 11934654
234. Miliszewski MA, Kirchhof MG, Sikora S, et al. Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: an analysis of triggers and implications for improving prevention. *Am J Med.* 2016;129(11):1221–1225. PMID: 27086495
235. Moreno E, Andreu A, Pigrau C, et al. Relationship between *Escherichia coli* strains causing acute cystitis in women and the fecal *E. coli* population of the host. *J Clin Microbiol.* 2008;46:2529–2534. PMID: 18495863

236. Mulvey MA, Lopez-Boado YS, Wilson CL, et al. Induction and evasion of host defenses by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *Science*. 1998;282:1494–1497. PMID: 9822381
237. Mulvey MA, Schilling JD, Hultgren SJ. Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun*. 2001;69:4572–4579. PMID: 11402001
238. Mulvey MA, Schilling JD, Martinez JJ, et al. Bad bugs and beleaguered bladders: interplay between uropathogenic *Escherichia coli* and innate host defenses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:8829–8835. PMID: 10922042
239. Mulvey MA. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol*. 2002;4:257–271. PMID: 12027955
240. Mysorekar IU, Hultgren SJ. Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:14170–14175. PMID: 16968784
241. Nakamura Y, Yamamoto N, Kino Y, et al. Establishment of a multi-species biofilm model and metatranscriptomic analysis of biofilm and planktonic cell communities. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016;100(16):7263–7279. PMID: 27102130
242. Neidell MJ, Cohen B, Furuya Y, et al. Costs of healthcare- and community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobial-susceptible organisms. *Clin Infect Dis*. 2012;55(6):807–815. PMID: 22700828
243. Nelson DE, Van Der Pol B, Dong Q, et al. Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection. *PLoS ONE*. 2010;5(11) [e14116].
244. Nickel JC, Stephens A, Landis JR, et al. Assessment of the lower urinary tract microbiota during symptom flare in women with urologic chronic pelvic pain syndrome: a MAPP Network study. *J Urol*. 2016;195(2):356–362. PMID: 26410734
245. Nicolau D, Freeman C, Belliveau P, et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:650–655. PMID: 7793867
246. Nicolle LE, Harding GK, Thompson M, et al. Prospective, randomized, placebo-controlled trial of norfloxacin for the prophylaxis of recurrent urinary tract infection in women. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33:1032–1035. PMID: 2675752
247. Nicolle LE. Cranberry for prevention of urinary tract infection?: Time to move on. *J Am Med Assoc*. 2016;316(18):1873–1874. PMID: 27787544
248. Niska R, Bhuiya F, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2007 emergency department summary. *Natl Health Stat Report*. 2010;26:1–31. PMID: 20726217
249. Norrby SR. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis*. 1990;12:458–467. PMID: 2193352
250. Nosseir, S. B., Lind, L. R., & Winkler, H. A. (2012). Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: a review. *Journal of women's health*, 21(3), 347-354
251. Núñez, J. F. M., Hernández, C. P., Blanco, J. C., Gonzalez, G. T., Villa, A. G., y Carlos, A. D. C. Á., & Musso, G. Cranberry dosed extract: An effective therapy for recurrent *Escherichia coli* cystitis in elderly patients. The GerHogar Cysticlean® study.
252. O'Hanley P, Lark D, Falkow S, et al. A globoside binding *E. coli* pilus vaccine prevents pyelonephritis (abstract). *Clin Res*. 1983;31:372A.
253. Occhipinti, A., Germano, A., & Maffei, M. E. (2016). Prevention of urinary tract infection with Oximacro®, a cranberry extract with a high content of a-type proanthocyanidins: A pre-clinical double-blind controlled study. *Urology journal*, 13(2), 2640-2649.
254. Omar M, Abdulwahab-Ahmed A, Chaparala H, et al. Does stone removal help patients with recurrent urinary tract infections? *J Urol*. 2015;194(4):997–1001. PMID: 25936865
255. Ooi BS, Chen BT, Yu M. Prevalence and site of bacteriuria in diabetes mellitus. *Postgrad Med J*. 1974;50:497–499. PMID: 4464512
256. Pagano MJ, Barbalat Y, Theofanides MC, et al. Diagnostic yield of cystoscopy in the evaluation of recurrent urinary tract infection in women. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(3):692–696. PMID: 26998700
257. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs*. 1997;53:637–656. PMID: 9098664
258. Patel, N., & Daniels, I. R. (2000). Botanical perspectives on health: Of cystitis and cranberries. *The journal of the Royal Society for the Promotion of Health*, 120(1), 52-53.
259. Paterson DL. “Collateral damage” from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;38(Suppl 4):S341–S345.

260. Patterson TF, Andriole VT. Bacteriuria in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am.* 1987;1:807–822. PMID: 3333660
261. Pavathuparambil Abdul Manaph N, Al-Hawwas M, Bobrovskaya L, et al. Urine-derived cells for human cell therapy. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):189. PMID: 29996911
262. Pfau A, Rosenmann E. Unilateral chronic pyelonephritis and hypertension: coincidental or causal relationship? *Am J Med.* 1978;65:499–506. PMID: 717416
263. Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB, et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *MBio.* 2014;5(4) [e01283-01214].
264. Pfau A, Sacks T. The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in the normal premenopausal woman. *J Urol.* 1977;118:292–295. PMID: 561197
265. Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 1992;14:810–814. PMID: 1576275
266. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(3):159–166. PMID: 18291338
267. Poljakovic M, Persson K. Urinary tract infection in iNOS-deficient mice with focus on bacterial sensitivity to nitric oxide. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;284:F22–F31. PMID: 12494944
268. Poljakovic M, Svensson ML, Svanborg C, et al. Escherichia coli-induced inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase expression in the mouse bladder and kidney. *Kidney Int.* 2001;59:893–904. PMID: 11231344
269. Potts JM, Ward AM, Rackley RR. Association of chronic urinary symptoms in women and *Ureaplasma urealyticum*. *Urology.* 2000;55(4):486–489. PMID: 10736488
270. Prakash V, Lewis JS 2nd, Herrera ML, et al. Oral and parenteral therapeutic options for outpatient urinary infections caused by enterobacteriaceae producing CTX-M extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(3):1278–1280. PMID: 19124661
271. Price JR, Guran LA, Gregory WT, et al. Nitrofurantoin vs other prophylactic agents in reducing recurrent urinary tract infections in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(5):548–560. PMID: 27457111
272. Price TK, Hilt EE, Dune TJ, et al. Urine trouble: should we think differently about UTI? *Int Urogynecol J.* 2018;29(2):205–210. PMID: 29279968
273. Raz R, Boger S. Long-term prophylaxis with norfloxacin versus nitrofurantoin in women with recurrent urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:1241–1242. PMID: 1929272
274. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis.* 2000;30(1):152–156. PMID: 10619744
275. Raz R, Sakran W, Chazan B, et al. Long-term follow-up of women hospitalized for acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1014–1020. PMID: 14523764
276. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med.* 1993;329:753–756. PMID: 8350884
277. Rajan N, Cao Q, Anderson BE, et al. Roles of glycoproteins and oligosaccharides found in human vaginal fluid in bacterial adherence. *Infect Immun.* 1999;67:5027–5032. PMID: 10496874
278. Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin Infect Dis.* 2006;42(Suppl 4):S164–S172. PMID: 16544267
279. Reid G, Sobel JD. Bacterial adherence in the pathogenesis of urinary tract infection: a review. *Rev Infect Dis.* 1987;9:470–487. PMID: 2885910
280. Ribot S, Gal K, Goldblat MV, et al. The role of anaerobic bacteria in the pathogenesis of urinary tract infections. *J Urol.* 1981;126:852–853. PMID: 7321142
281. Risco, E., Miguélez, C., Sanchez de Badajoz, E., & Rouseaud, A. (2010). Effect of american cranberry (Cysticlean) on Escherichia coli adherence to bladder epithelial cells. In vitro and in vivo study. *Archivos españoles de urología*, 63(6), 422-430.
282. Rizzi M, Trevisan R. Genitourinary infections in diabetic patients in the new era of diabetes therapy with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26(11):963–970. PMID: 27514605
283. Roberts AP, Phillips R. Bacteria causing symptomatic urinary tract infection or asymptomatic bacteriuria. *J Clin Pathol.* 1979;32:492–496. PMID: 381327
284. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med.* 2002;113(Suppl 1A):14S–19S. PMID: 12113867
285. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, et al. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med.* 2007;4:e329. PMID: 18092884

286. Rosenberg M. Pharmacoeconomics of treating uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 1999;11:247–251 [discussion 261–264]. PMID: 10394978
287. Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric*. 2015;18(2):121–134. PMID: 25327484
288. Sánchez Ballester, F., Ruiz Vidal, V., López Alcina, E., Domenech Perez, C., Escudero Fontano, E., Oltra Benavent, A. M., ... & Sobrón Bustamante, M. A. (2013). Cysticlean® a highly pac standardized content in the prevention of recurrent urinary tract infections: an observational, prospective cohort study. *BMC urology*, 13, 1-6.
289. Schaeffer A. Urinary tract infections in the elderly. *Eur Urol*. 1991;19(Suppl 1):2–6. PMID: 2022228
290. Schaeffer AJ, Jones JM, Dunn JK. Association of in vitro *Escherichia coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections. *N Engl J Med*. 1981;304(18):1062–1066. PMID: 7010174
291. Schaeffer AJ, Jones JM, Flynn SS. Prophylactic efficacy of cinoxacin in recurrent urinary tract infection: biologic effects on the vaginal and fecal flora. *J Urol*. 1982;127(6):1128–1131. PMID: 7087019
292. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*. 1999;161(1):207–211. PMID: 10037399
293. Schaeffer EM. Prophylactic use of antimicrobials in commonly performed outpatient urologic procedures. *Nat Clin Pract Urol*. 2006;3:24–31. PMID: 16474491
294. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital Health Stat* 13. 2011;169:1–38. PMID: 21614897
295. Schlager TA, Hendley JO, Bell AL, et al. Clonal diversity of *Escherichia coli* colonizing stools and urinary tracts of young girls. *Infect Immun*. 2002;70(3):1225–1229. PMID: 11854204
296. Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol*. 2010;184(2):564–569. PMID: 20639019
297. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis*. 2000;182(4):1177–1182. PMID: 10979915
298. Schonwald S, Begovac J, Skerk V. Urinary tract infections in HIV disease. *Int J Antimicrob Agents*. 1999;11:309–311. PMID: 10394989
299. Schulman CC, Corbusier A, Michiels H, et al. Oral immunotherapy of recurrent urinary tract infections: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *J Urol*. 1993;150(3):917–921. PMID: 8345609
300. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12) [CD008772]. PMID: 26695595
301. Sedor J, Mulholland SG. Hospital-acquired urinary tract infections associated with the indwelling catheter. *Urol Clin North Am*. 1999;26:821–828. PMID: 10584622
302. Segal AJ, Amis ES Jr, Bigongiari LR, et al. Recurrent lower urinary tract infections in women. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology*. 2000;215(Suppl):671–676. PMID: 11037482
303. Sekirov I, Tam NM, Jogova M, et al. Antibiotic-induced perturbations of the intestinal microbiota alter host susceptibility to enteric infection. *Infect Immun*. 2008;76(10):4726–4736. PMID: 18678663
304. Semeniuk H, Church D. Evaluation of the leukocyte esterase and nitrite urine dipstick screening tests for detection of bacteriuria in women with suspected uncomplicated urinary tract infections. *J Clin Microbiol*. 1999;37:3051–3052. PMID: 10449505
305. Sheinfeld J, Schaeffer AJ, Cordon-Cardo C, et al. Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. *N Engl J Med*. 1989;320:773–777. PMID: 2922027
306. Shepherd AK, Pottinger PS. Management of urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance. *Med Clin North Am*. 2013;97:737–757 [xii]. PMID: 23809723
307. Silverblatt FJ, Dreyer JS, Schauer S. Effect of pili on susceptibility of *Escherichia coli* to phagocytosis. *Infect Immun*. 1979;24:218–223. PMID: 378843
308. Skelton WP 4th, Taylor Z, Hsu J. A rare case of *Raoultella planticola* urinary tract infection in an immunocompromised patient with multiple myeloma. *IDCases*. 2017;8:9–11. PMID: 28271042
309. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(4):881–891. PMID: 24324224

310. Smellie J, Edwards D, Hunter N, et al. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int Suppl.* 1975;4:S65–S72. PMID: 1104981
311. Sourander L. Urinary tract infections in the aged: an epidemiological study. *Ann Med Intern Fenn.* 1966;55:7–55.
312. Sokurenko EV, Vogel V, Thomas WE. Catch-bond mechanism of force-enhanced adhesion: counterintuitive, elusive, but widespread? *Cell Host Microbe.* 2008;4:314–323. PMID: 18854236
313. Solomon A, Braf Z, Papo J, et al. Computerized tomography in xanthogranulomatous pyelonephritis. *J Urol.* 1983;130:323–325. PMID: 6876281
314. Sourander P, Hansson HA, Olsson Y, et al. Experimental studies on the pathogenesis of leucodystrophies. II. The effect of sphingolipids on various cell types in cultures from the nervous system. *Acta Neuropathol.* 1966;6(3):231–242. PMID: 4164204
315. Spinillo A, Capuzzo E, Acciano S, et al. Effect of antibiotic use on the prevalence of symptomatic vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(1 Pt 1):14–17. PMID: 9914570
316. Stamey T. Pathogenesis and treatment of urinary tract infections. Williams & Wilkins: Baltimore; 1980.
317. Stamey TA, Fair WR, Timothy MM, et al. Serum versus urinary antimicrobial concentrations in cure of urinary-tract infections. *N Engl J Med.* 1974;291(22):1159–1163. PMID: 4422010
318. Stamey TA, Govan DE, Palmer JM. The localization and treatment of urinary tract infections: the role of bactericidal urine levels as opposed to serum levels. *Medicine (Baltimore).* 1965;44:1–36. PMID: 14264351
319. Stamey TA, Pfau A. Some functional, pathologic, bacteriologic, and chemotherapeutic characteristics of unilateral pyelonephritis in man. II. Bacteriologic and chemotherapeutic characteristics. *Invest Urol.* 1963;1:162–172. PMID: 14077925
320. Stamey TA, Timothy MM. Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. I. The role of vaginal pH. *J Urol.* 1975;114:261–263. PMID: 240038
321. Stamey TA, Timothy MM. Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. III. Vaginal glycogen concentrations. *J Urol.* 1975;114(2):268–270. PMID: 240040
322. Stamey TA, Wehner N, Mihara G, et al. The immunologic basis of recurrent bacteriuria: role of cervicovaginal antibody in enterobacterial colonization of the introital mucosa. *Medicine (Baltimore).* 1978;57:47–56. PMID: 337043
323. Stamm WE, Counts GW, Wagner KF, et al. Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1980;92:770–775. PMID: 6992677
324. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med.* 1993;329:1328–1334. PMID: 8413414
325. Stamm WE, Wagner KF, Amsel R, et al. Causes of the acute urethral syndrome in women. *N Engl J Med.* 1980;303:409–415. PMID: 6993946
326. Stamm WE. Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis, and prevention. *Am J Med.* 1991;91:65S–71S. PMID: 1928194
327. Stamm WE. Guidelines for prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Ann Intern Med.* 1975;82:386–390. PMID: 1090228
328. Stapleton A, Hooton TM, Fennell C, et al. Effect of secretor status on vaginal and rectal colonization with fimbriated *Escherichia coli* in women with and without recurrent urinary tract infection. *J Infect Dis.* 1995;171:717–720. PMID: 7876626
329. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am J Med.* 2002;113(Suppl 1A):80S–84S. PMID: 12113874
330. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52(10):1212–1217. PMID: 21498386
331. Stapleton A. E., Dziura J., Hooton T. M., Cox, M. E., Yarova-Yarovaya, Y., Chen, S., & Gupta, K. (2012, February). Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 87, No. 2, pp. 143-150). Elsevier.
332. Stewardson AJ, Gaia N, Francois P, et al. Collateral damage from oral ciprofloxacin versus nitrofurantoin in outpatients with urinary tract infections: a culture-free analysis of gut microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(4):344.e1–344.e11. PMID: 25658522

333. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol*. 2002;9:1558–1562. PMID: 12121581
334. Suskind AM, Saigal CS, Hanley JM, et al. Incidence and management of uncomplicated recurrent urinary tract infections in a national sample of women in the United States. *Urology*. 2016;90:50–55. PMID: 26825489
335. Sun TT. Epithelial growth and differentiation: an overview. *Mol Biol Rep*. 1996;23:1–2. PMID: 8983013
336. Sun, J., Marais, J. P., Khoo, C., LaPlante, K., Vejborg, R. M., Givskov, M., ... & Rowley, D. C. (2015). Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) oligosaccharides decrease biofilm formation by uropathogenic *Escherichia coli*. *Journal of functional foods*, 17, 235–242.
337. Svanborg-Eden C, Svennerholm AM. Secretory immunoglobulin A and G antibodies prevent adhesion of *Escherichia coli* to human urinary tract epithelial cells. *Infect Immun*. 1978;22:790–797. PMID: 83303
338. Svenson SB, Hultberg H, Kallenius G, et al. P-fimbriae of pyelonephritogenic *Escherichia coli*: identification and chemical characterization of receptors. *Infection*. 1983;11:61–67. PMID: 6132883
339. Svenson SB, Kallenius G, Korhonen TK, et al. Initiation of clinical pyelonephritis—the role of P-fimbriae-mediated bacterial adhesion. *Contrib Nephrol*. 1984;39:252–272.
340. Taha Neto KA, Nogueira Castilho L, Reis LO. Oral vaccine (OM-89) in the recurrent urinary tract infection prophylaxis: a realistic systematic review with meta-analysis. *Actas Urol Esp*. 2016;40(4):203–208. PMID: 26601727
341. Tammen H. Immunobiotherapy with Uro-Vaxom in recurrent urinary tract infection. The German Urinary Tract Infection Study Group. *Br J Urol*. 1990;65(1):6–9. PMID: 2178724
342. Thankavel K, Madison B, Ikeda T, et al. Localization of a domain in the FimH adhesin of *Escherichia coli* type 1 fimbriae capable of receptor recognition and use of a domain-specific antibody to confer protection against experimental urinary tract infection. *J Clin Invest*. 1997;100:1123–1136. PMID: 9276729
343. Tennyson LE, Averch TD. An update on fluoroquinolones: the emergence of a multisystem toxicity syndrome. *Urol Pract*. 2017;4:383–387.
344. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Front Microbiol*. 2017;8:1566. PMID: 28861072
345. Thomas AA, Lane BR, Thomas AZ, et al. Emphysematous cystitis: a review of 135 cases. *BJU Int*. 2007;100(1):17–20. PMID: 17506870
346. Thomas E, Hillman BJ, Stanisic T. Urinary tract infection with atypical mycobacteria. *J Urol*. 1980;124:748–750. PMID: 7452814
347. Thomas WE, Trintchina E, Forero M, et al. Bacterial adhesion to target cells enhanced by shear force. *Cell*. 2002;109:913–923. PMID: 12110187
348. Thomas-White KJ, Hilt EE, Fok C, et al. Incontinence medication response relates to the female urinary microbiota. *Int Urogynecol J*. 2016;27(5):723–733. PMID: 26423260
349. Thumbikat P, Berry RE, Schaeffer AJ, et al. Differentiation-induced uroplakin III expression promotes urothelial cell death in response to uropathogenic *E. coli*. *Microbes Infect*. 2009;11:57–65. PMID: 19007907
350. Thumbikat P, Berry RE, Zhou G, et al. Bacteria-induced uroplakin signaling mediates bladder response to infection. *PLoS Pathog*. 2009;5 [e1000415].
351. Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest*. 2010;120(12):4332–4341. PMID: 21099116
352. Uehling DT, Hopkins WJ, Balish E, et al. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: phase II clinical trial. *J Urol*. 1997;157(6):2049–2052. PMID: 9146577
353. Uehling DT, Hopkins WJ, Elkahwaji JE, et al. Phase 2 clinical trial of a vaginal mucosal vaccine for urinary tract infections. *J Urol*. 2003;170(3):867–869. PMID: 12913718
354. Urinology Think Tank Writing Group. Urine: waste product or biologically active tissue? *Neurourol Urodyn*. 2018;37(3):1162–1168. PMID: 29464759
355. van Haarst EP, van Andel G, Heldeweg EA, et al. Evaluation of the diagnostic workup in young women referred for recurrent lower urinary tract infections. *Urology*. 2001;57(6):1068–1072. PMID: 11377307

356. Vaisanen V, Elo J, Tallgren LG, et al. Mannose-resistant haemagglutination and P antigen recognition are characteristic of *Escherichia coli* causing primary pyelonephritis. *Lancet*. 1981;2:1366–1369. PMID: 6171696
357. Venegas MF, Navas EL, Gaffney RA, et al. Binding of type 1-piliated *Escherichia coli* to vaginal mucus. *Infect Immun*. 1995;63:416–422. PMID: 7822005
358. Vejlsgaard R. Studies on urinary infections in diabetics. IV. Significant bacteriuria in pregnancy in relation to age of onset, duration of diabetes, angiopathy and urological symptoms. *Acta Med Scand*. 1973;193:343–346. PMID: 4352142
359. Vigil HR, Hickling DR. Urinary tract infection in the neurogenic bladder. *Transl Androl Urol*. 2016;5(1):72–87. PMID: 26904414
360. Vigil PD, Stapleton AE, Johnson JR, et al. Presence of putative repeat-in-toxin gene *tosA* in *Escherichia coli* predicts successful colonization of the urinary tract. *MBio*. 2011;2(3) [e00066-00011].
361. Vollaard EJ, Clasener HA. Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38(3):409–414. PMID: 8203832
362. Vromen M, van der Ven AJ, Knols A, et al. Antimicrobial resistance patterns in urinary isolates from nursing home residents: fifteen years of data reviewed. *J Antimicrob Chemother*. 1999;44:113–116. PMID: 10459818
363. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*. 1999;29:745–758. PMID: 10589881
364. Wheat LJ. Infection and diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1980;3:187–197. PMID: 6996964
365. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *J Am Med Assoc*. 1999;281(6):517–523. PMID: 10022107
366. Wilhelm M, Edson R. Antimicrobial agents in urinary tract infections. *Mayo Clin Proc*. 1987;62:1025–1031. PMID: 3312853
367. Williams RJ 3rd, Attia E, Wickiewicz TL, et al. The effect of ciprofloxacin on tendon, paratenon, and capsular fibroblast metabolism. *Am J Sports Med*. 2000;28(3):364–369. PMID: 10843129
368. Williams, G., Hahn, D., Stephens, J. H., Craig, J. C., & Hodson, E. M. (2023). Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
369. Wills S, Ravipati A, Venuturumilli P, et al. Effects of vaginal estrogens on serum estradiol levels in postmenopausal breast cancer survivors and women at risk of breast cancer taking an aromatase inhibitor or a selective estrogen receptor modulator. *J Oncol Pract*. 2012;8(3):144–148. PMID: 22942807
370. Wolfe AJ, Toh E, Shibata N, et al. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J Clin Microbiol*. 2012;50:1376–1383. PMID: 22278835
371. Wolfe RM, Sharp LK, Wang RM. Family physicians' opinions and attitudes to three clinical practice guidelines. *J Am Board Fam Pract*. 2004;17(2):150–157. PMID: 15082675
372. Wright A, Walker R, Barrett D. The fluoroquinolones and their appropriate use in treatment of genitourinary tract infections. Ball T, Novicki D. AUA update series. American Urologic Association: Houston; 1993.
373. Wright KJ, Seed PC, Hultgren SJ. Uropathogenic *Escherichia coli* flagella aid in efficient urinary tract colonization. *Infect Immun*. 2005;73(11):7657–7668. PMID: 16239570
374. Wu X, Dong Y, Liu Y, et al. The prevalence and predictive factors of urinary tract infection in patients undergoing renal transplantation: a meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2016;44(11):1261–1268. PMID: 27311513
375. Wu XR, Sun TT, Medina JJ. In vitro binding of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroplakins Ia and Ib: relation to urinary tract infections. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:9630–9635. PMID: 8790381
376. Yamamoto S, Tsukamoto T, Terai A, et al. Genetic evidence supporting the fecal-perineal-urethral hypothesis in cystitis caused by *Escherichia coli*. *J Urol*. 1997;157:1127–1129. PMID: 9072556
377. Zhang D, Zhang G, Hayden MS, et al. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. *Science*. 2004;303:1522–1526. PMID: 15001781
378. Zhanel GG, Harding GK, Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. *Rev Infect Dis*. 1991;13(1):150–154. PMID: 2017615
379. Zhanel GG, Hoban DJ, Harding GK. The postantibiotic effect: a review of in vitro and in vivo data. *DICP*. 1991;25(2):153–163. PMID: 2058187