



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ο ρόλος της διατροφής στις λοιμώξεις του ουροποιητικού
συστήματος**

**Καραπετσιανη Βασιλική
Νοσηλεύτρια ΤΕ**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καρατζάς Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Χαλκιάς Αθανάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Μπαλογιάννης Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2021



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



The role of nutrition in urinary tract infections

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ουροποιητικό σύστημα είναι απαραίτητο για την αποβολή των περιττών υγρών και άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού. Όπως συμβαίνει με όλα τα συστήματα στον άνθρωπο, έτσι και το ουροποιητικό μπορεί να προσβληθεί από μικροοργανισμούς προκαλώντας ποικίλες λοιμώξεις σε όλα τα όργανα. Η πρόληψη και η θεραπεία αυτών των λοιμώξεων μπορεί να συμβάλει αποτελεσματικά στη προαγωγή της υγείας και της ευεξίας και να διατηρήσει την ποιότητα ζωής του ατόμου. Αυτά τα δύο μπορούν να επέλθουν όχι μόνο μέσω συνταγογραφούμενων και μη φαρμάκων, αλλά και μέσω της διατροφής των στοιχείων από τα οποία αποτελείται. Η εργασία αυτή ασχολήθηκε με τον ρόλο της διατροφής στην πρόληψη και θεραπεία των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος.

Λέξεις κλειδιά: ουροποιητικό σύστημα, λοιμώξεις, διατροφή, πρόληψη, θεραπεία

ABSTRACT

The urinary system is essential for the elimination of unnecessary fluid and useless products of metabolism. As with all systems in humans, the urinary tract can be affected by microorganisms causing a variety of infections in all organs. The prevention and treatment of these infections can effectively contribute to the promotion of health and well-being and maintain the quality of life of the individual. These two can occur not only through prescription and non-prescription drugs, but also through the nutrition of the elements of which it is composed. This work addressed the role of nutrition in the prevention and treatment of urinary tract infections.

Key word: urinary system, infections, nutrition, prevention, treatment

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	3
ABSTRACT.....	4
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο : ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	7
1.1 Εισαγωγή.....	7
1.2 Νεφρά.....	7
1.3 Ουρητήρες.....	8
1.4 Ουροδόχος κύστη.....	9
1.5 Ουρήθρα.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο : ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	12
2.1 Εισαγωγή.....	12
2.2 Κυστίτιδα και ουρηθρίτιδα.....	13
2.3 Λοιμώξεις του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος.....	17
2.4 Αποστήματα νεφρών και γύρω οργάνων.....	20
2.5 Διάγνωση.....	23
2.6 Θεραπεία.....	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο : Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ.....	28
3.1 Χορτοφαγική διατροφή.....	28
3.2 Βιταμίνες.....	31
3.3 Νερό.....	35
3.4 Μέταλλα και ιχνοστοιχεία.....	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ^ο : Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	39
4.1 Προβιοτικά.....	39
4.2 Cranberries (Βακκίνιο).....	42
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	46
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	47

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Περισσότερες από τις μισές γυναίκες εμφανίζουν τουλάχιστον μία λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (UTI) κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Η σεξουαλική δραστηριότητα και οι μέθοδοι αντισύλληψης έχουν βρεθεί ότι είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για τέτοιες λοιμώξεις και τις υποτροπές τους. Οι γενετικές συνθήκες, όπως οι ομάδες αίματος AB ή B, αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου σε ορισμένες αλλά όχι σε όλες τις μελέτες. Ο κίνδυνος UTI σχετίζεται επίσης με την ηλικία, έτσι ώστε οι υποτροπές να είναι συχνότερες στις ηλικιακές ομάδες των 25-29 ετών και > 55 ετών και μεταξύ εκείνων που περνούν ένα πρώτο UTI σε νεαρή ηλικία. Αυτό θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει τη σεξουαλική δραστηριότητα στη νεότερη γόνιμη ηλικιακή ομάδα, την έλλειψη οιστρογόνων μεταξύ των ηλικιωμένων γυναικών και γενετικούς ή μακροπρόθεσμους περιβαλλοντικούς παράγοντες σε εκείνους που λαμβάνουν ένα πρώτο UTI σε νεαρή ηλικία. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι παράγοντες κινδύνου UTI περιλαμβάνουν επίσης την ακράτεια ούρων. Οι βακτηριακές λοιμογόνες ιδιότητες μπορούν επίσης να επηρεάσουν τον κίνδυνο υποτροπής.

Οι UTI είναι μια ανοδική λοίμωξη που προκαλείται από βακτήρια στα κόπρανα και οι διατροφικές αλλαγές μπορούν να επηρεάσουν την εμπλεκόμενη βακτηριακή χλωρίδα. Είναι συνεπώς λογικό να υποθέσουμε ότι η διατροφή μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο εμφάνισης UTI.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

1.1 Εισαγωγή

Το ουροποιητικό σύστημα είναι το κύριο σύστημα, συλλογής, επεξεργασίας και αποβολής υγρών και αποτελείται από τα δύο νεφρά, τα οποία εκκρίνουν ούρα, τους δύο ουρητήρες που μεταφέρουν τα ούρα από τα νεφρά στην ουροδόχο κύστη, την ουροδόχο κύστη, η οποία συλλέγει και αποθηκεύει ούρα, και την ουρήθρα μέσω της οποίας τα ούρα φεύγουν από το σώμα.

1.2 Νεφρά

Τα νεφρά βρίσκονται στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα, ένα σε κάθε πλευρά της σπονδυλικής στήλης, πίσω από το περιτόναιο και κάτω από το διάφραγμα. Εκτείνονται από το 12ου θωρακικό σπόνδυλο έως τον 3ο οσφυϊκό σπόνδυλο, λαμβάνοντας κάποια προστασία από τα πλευρά. Το δεξί νεφρό είναι συνήθως ελαφρώς χαμηλότερα από το αριστερό, πιθανώς λόγω του σημαντικού χώρου που καταλαμβάνει το ήπαρ. Τα νεφρά είναι όργανα σε σχήμα φασολιού, μήκους περίπου 11cm, πλάτους 6cm, πάχους 3cm και βάρους 150g.

Η νεφρική επιφάνεια περικλείεται από ινώδη ιστό που ονομάζεται νεφρική κάψουλα. Κάθε νεφρό μέσα στην κάψουλα περιβάλλεται από μια μάζα λιπώδους ιστού που βρίσκεται μεταξύ του περιτοναίου και του οπίσθιου κοιλιακού τοιχώματος και ονομάζεται περιφερικό λίπος. Το περιφερικό λίπος περικλείεται από τη νεφρική περιτονία (είναι αυτή που διατηρεί τα νεφρά στην ανατομική τους θέση), η οποία με τη σειρά της περικλείεται πρόσθια και οπίσθια από ένα άλλο στρώμα λιπώδους ιστού, το οποίο ποικίλλει σε πάχος και ονομάζεται παρεντερικό λίπος (Gilber & Weiner, 2018; Tortora & Derrickos, 2018; Peate & Evans, 2020).

Η νεφρική περιτονία περιλαμβάνει ένα οπίσθιο στρώμα, μια καλά καθορισμένη και ισχυρή δομή, και ένα πρόσθιο στρώμα, το οποίο είναι μια πιο ευαίσθητη δομή που τείνει να προσκολλάται στο περιτόναιο. Τα πρόσθια και οπίσθια στρώματα της νεφρικής περιτονίας υποδιαιρούν τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο σε τρία πιθανά διαμερίσματα, δηλαδή, τον οπίσθιο παρεντερικό χώρο, ο οποίος περιέχει μόνο λίπος, τον ενδιάμεσο περιφερικό χώρο, ο οποίος περιέχει αδένες, τα νεφρά και τους εγγύς ουρητήρες, μαζί με το περιφερικό λίπος, και τον πρόσθιο χώρο, ο οποίος σε αντίθεση με τον οπίσθιο και τον ενδιάμεσο χώρο εκτείνεται κατά μήκος της μέσης γραμμής από τη μία πλευρά της κοιλιάς στην άλλη. Αυτός ο χώρος περιέχει το ανιόν και κατιόν κόλον, τον δωδεκαδακτύλιο και το πάγκρεας.

Κατώτερα, τα στρώματα της νεφρικής περιτονίας καταλήγουν γύρω από τον ουρητήρα. Ανώτερα, τα δύο στρώματα της νεφρικής περιτονίας συντήκονται πάνω από τον αδένα και μαζί με το άκρο συγχωνεύονται με την περιτονία. Ένα επιπλέον στρώμα περιτονίας διαχωρίζει τον αδένα από το νεφρό. Μεσαία, το οπίσθιο στρώμα περιτονίας συντήκεται με την περιτονία των μυών της

σπονδυλικής στήλης. Το πρόσθιο περιτονικό στρώμα συγχωνεύεται στον συνδετικό ιστό των μεγάλων αγγείων.

Αυτές οι ανατομικές περιγραφές της νεφρικής περιτονίας δείχνουν ότι οι δεξιοί και οι αριστεροί περιφερικοί χώροι είναι δυνητικά διαχωρισμένοι, και ως εκ τούτου, είναι εξαιρετικό το γεγονός ότι μια επιπλοκή μιας ενδοουρολογικής διαδικασίας (π.χ. αιμάτωμα, περιφερικό απόστημα) περιλαμβάνει τον αντίπλευρο περιφερικό χώρο (Gilber & Weiner, 2018; Tortora & Derrickos, 2018; Peate & Evans, 2020).

Το νεφρικό παρέγχυμα αποτελείται βασικά από δύο είδη ιστού, τον φλοιώδη ιστό και τον μυελώδη ιστό. Σε μια διαμήκη τομή, ο φλοιός σχηματίζει το εξωτερικό στρώμα του νεφρικού παρεγχύματος. Ο μυελώδης ιστός σχηματίζεται από πολλούς ανεστραμμένους κώνους, που περιβάλλεται από ένα στρώμα φλοιώδους ιστού σε όλες τις πλευρές, εκτός από τις κορυφές. Σε διαμήκη τομές, ένας κώνος παίρνει το σχήμα μιας ανάποδης πυραμίδας και η καθιερωμένη έκφραση για τον μυελώδη ιστό είναι η νεφρική πυραμίδα και η κορυφή μιας πυραμίδας είναι η νεφρική θηλή. Τα στρώματα φλοιώδους ιστού μεταξύ γειτονικών πυραμίδων ονομάζονται φλοιώδεις στήλες του Bertin.

Ο φλοιώδης ιστός περιλαμβάνει τα σπειράματα με εγγύς και απομακρυσμένους συνεστραμμένους σωληνίσκους. Οι νεφρικές πυραμίδες περιλαμβάνουν την αγκύλη του Henle και τους αγωγούς συλλογής. Αυτοί οι αγωγοί ενώνονται για να σχηματίσουν τους θηλοειδείς αγωγούς (περίπου 20) που ανοίγουν στην θηλοειδή επιφάνεια αποστραγγίζοντας ούρα στο σύστημα συλλογής - στο εμπρόσθιο τμήμα ενός δευτερεύοντος κάλυκα.

Η οπίσθια όψη των νεφρών ακουμπάει στο διάφραγμα (διαχωρισμός του υπεζωκότα), τον τετράγωνο οσφυϊκό μυ, τον ψοϊτή μυ, τον κοιλιακό εγκάρσιο μυ και το 12ο νεύρο. Στην πρόσθια όψη, το δεξί νεφρό γειτνιάζει με το ήπαρ, το δεύτερο μέρος του δωδεκαδακτύλου και το ανιόν κόλον, ενώ το αριστερό νεφρό γειτνιάζει με το στομάχι, το πάγκρεας και τα αγγεία του, τον σπλήνα και το κατιόν κόλον (Gilber & Weiner, 2018; Tortora & Derrickos, 2018; Peate & Evans, 2020).

1.3 Ουρητήρες

Οι ουρητήρες μεταφέρουν ούρα από τα νεφρά στην ουροδόχο κύστη. Η περισταλτική είναι μια εγγενής ιδιότητα του στρώματος λείων μυών που προωθεί τα ούρα κατά μήκος του ουρητήρα. Τα περισταλτικά κύματα εμφανίζονται αρκετές φορές ανά λεπτό, αυξάνοντας τη συχνότητα με τον όγκο των ούρων που παράγονται, στέλνοντας μικρές εκτοξεύσεις ούρων κατά μήκος του ουρητήρα προς την ουροδόχο κύστη. Έχουν μήκος περίπου 25-30cm με διάμετρο περίπου 3mm και περιλαμβάνουν την κοιλιακή, την πυελική και την ενδοτοιχωματική ή κυστική μοίρα.

Η κοιλιακή μοίρα του κάθε ουρητήρα βρίσκεται στη μεσαία άκρη του μείζονος ψοΐτη μυ και στη συνέχεια διασχίζει τη λεκάνη κατά τη διακλάδωση της κοινής λαγόνιας αρτηρίας μπροστά από την ιερο-λαγόνια άρθρωση. Εμπρός, ο δεξιός ουρητήρας καλύπτεται στην διέλευσή του από το δεύτερο μέρος του δωδεκαδακτύλου και έπειτα βρίσκεται πίσω από το οπίσθιο περιτόναιο. Ο αριστερός ουρητήρας διασχίζεται από τους όρχεις ή τις ωοθήκες και τα αριστερά κολικά αγγεία και στη συνέχεια περνά πάνω από το πυελικό χείλος, πίσω από το σιγμοειδές για να διασχίσει την κοινή λαγόνια αρτηρία ακριβώς πάνω από τη διακλάδωση.

Η πυελική μοίρα του ουρητήρα τρέχει στο πλευρικό τοίχωμα της λεκάνης μπροστά από την εσωτερική λαγόνια αρτηρία ακριβώς μπροστά από το ισχιακό τμήμα της σπονδυλικής στήλης. Στη συνέχεια γυρίζει προς τα εμπρός για να εισέλθει στην ουροδόχο κύστη. Στους άντρες, βρίσκεται πάνω από το σπερματικό κυστίδιο κοντά στον τερματισμό του, ενώ στις γυναίκες, ο ουρητήρας περνά πάνω από το πλευρικό εμπρόσθιο άκρο του κόλπου 1,25cm πλευρικά στο υπερκοιλιακό τμήμα του τραχήλου της μήτρας και βρίσκεται κάτω από τον ευρυγώνιο σύνδεσμο και τα αγγεία της μήτρας.

Η ενδοτοιχωματική ή κυστική μοίρα του ουρητήρα περνά λοξά στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης για 2cm. Ο κυστικός μυς και η κλίση αυτού παράγουν έναν σφιγκτήρα σε αυτό το σημείο και παρόμοια άλλων έναν στον τερματισμό αυτού του σωλήνα (Tortora & Derrickos, 2018; Peate & Evans, 2020).

Λόγω αυτής της διάταξης, καθώς τα ούρα συσσωρεύονται και η πίεση στην ουροδόχο κύστη αυξάνεται, οι ουρητήρες συμπιέζονται και τα ανοίγματα στην κύστη αποκλείονται. Αυτό εμποδίζει την επαναρροή (παλινδρόμηση) των ούρων στους ουρητήρες (προς τα νεφρά) καθώς γεμίζει η ουροδόχος κύστη και επίσης κατά τη διάρκεια της ούρησης, όταν αυξάνεται η πίεση καθώς συστέλλεται το τοίχωμα της μυϊκής κύστης.

Οι ουρητήρες λαμβάνουν μια πλούσια τμηματική παροχή αίματος από όλες τις διαθέσιμες αρτηρίες κατά τη διάρκεια της πορείας του: την αορτή, και τους νεφρούς, τους όρχεις ή τις ωοθήκες, την εσωτερική λαγόνια αρτηρία και τις κατώτερες αρτηρίες (Tortora & Derrickos, 2018; Peate & Evans, 2020).

1.4 Ουροδόχος κύστη

Η χωρητικότητα της ουροδόχου κύστης στον μέσο ενήλικα είναι μεταβλητή, όμως ο μέσος όρος είναι περίπου 300ml. Σε περιπτώσεις κατακράτησης ούρων, η ουροδόχος κύστη απομακρύνεται από την πυελική κοιλότητα στην κοιλιακή χώρα, αφαιρώντας το περιτόναιο προς τα πάνω από το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Ο χειρουργός χρησιμοποιεί αυτό το γεγονός κατά τη διεξαγωγή μιας εξωπεριτοναϊκής τομής ή υπερ-πυώδους παρακέντησης στην κύστη. Σε παιδιά ηλικίας έως 3 ετών

περίπου, η λεκάνη είναι σχετικά μικρή και η ουροδόχος κύστη είναι στην πραγματικότητα ενδοκοιλιακή, αν και εξακολουθεί να είναι εξωπεριτοναϊκή.

Προς τα εμπρός η ουροδόχος κύστη γειτνιάζει με την ηβική σύμφυση, προς τα πάνω η κύστη καλύπτεται από περιτόναιο με το λεπτό εντέρου και το σιγμοειδές του παχέος εντέρου (στη γυναίκα, το σώμα της μήτρας πέφτει πάνω στην οπίσθια όψη του), προς τα πίσω στους άντρες βλέπει τον ορθό και τις σπερματοδόχους κύστες, ενώ στις γυναίκες βλέπει τον κόλπο και το υπερκοιλιακό τμήμα του τραχήλου της μήτρας. Ο αυχένας της ουροδόχου κύστης συντήκεται με τον προστάτη στους άντρες, ενώ στη γυναίκα βρίσκεται απευθείας στην πυελική περιτονία που περιβάλλει την ουρήθρα.

Το μυϊκό στρώμα της ουροδόχου κύστης σχηματίζεται από μια διασταύρωση δεσμών. Όταν αυτά υποβάλλονται σε υπερτροφία σε χρόνια απόφραξη (για παράδειγμα, λόγω του διευρυμένου προστάτη), αντιπροσωπεύουν την τυπική εμφάνιση «ανοιχτής ύφανσης» του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης, η οποία φαίνεται εύκολα μέσω μιας κυστεοσκόπησης (Tortora & Derrickos, 2018; Peate & Evans, 2020).

Το κυκλικό συστατικό του μυϊκού στρώματος συμπυκνώνεται ως (ακούσιος) εσωτερικός ουρηθρικός σφιγκτήρας γύρω από το εσωτερικό στόμιο. Αυτό μπορεί να καταστραφεί χωρίς ακράτεια υπό τον όρο ότι ο εξωτερικός σφιγκτήρας παραμένει άθικτος (όπως συμβαίνει στην προστατεκτομή).

Η ουροδόχος κύστη αρματώνεται από τους ανώτερους και κατώτερους κυστικούς κλάδους της εσωτερικής λαγόνιας αρτηρίας. Οι φλέβες σχηματίζουν ένα πλέγμα που διοχετεύεται στην εσωτερική λαγόνια φλέβα. Τα λεμφικά αποστραγγίζονται παράλληλα με τα κυστικά αιμοφόρα αγγεία προς τον λαγόνιο και μετά τους παραφορτικούς κόμβους.

Οι ενεργές παρασυμπαθητικές ίνες από S2 έως S4 συνοδεύουν τις κυστικές αρτηρίες στην ουροδόχο κύστη. Μεταφέρουν κινητικές ίνες στους μύες του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης και ανασταλτικές ίνες στον εσωτερικό σφιγκτήρα του. Οι συμπαθητικές αποτελεσματικές ίνες λέγεται ότι είναι ανασταλτικές στους μυς της ουροδόχου κύστης και στον κινητήρα του σφιγκτήρα της, αν και μπορεί να λειτουργούν κυρίως αγγειοκινητικά, έτσι ώστε η φυσιολογική πλήρωση και εκκένωση της ουροδόχου κύστης να ελέγχεται πιθανώς αποκλειστικά από την παρασυμπαθητική ενυδάτωσή της. Ο εξωτερικός σφιγκτήρας αποτελείται από ραβδωτό μυ. Οι αισθητήριες ίνες από την ουροδόχο κύστη, που διεγείρονται από την απόσταση, μεταφέρονται τόσο στα συμπαθητικά όσο και στα παρασυμπαθητικά νεύρα, με το τελευταίο μονοπάτι να είναι το πιο σημαντικό (Tortora & Derrickos, 2018; Peate & Evans, 2020).

1.5 Ουρήθρα

Ανδρική ουρήθρα

Στους άνδρες η ουρήθρα έχει μήκος 20cm και διακρίνεται σε τρεις μοίρες, την προστατική, την υμενώδη και τη σηραγγώδη.

Η προστατική μοίρα της ουρήθρας, όπως υποδηλώνει το όνομά της, διασχίζει τον προστάτη και έχει μήκος 3cm. Ο οπίσθιος τοίχος του φέρει μια διαμήκη ανύψωση που ονομάζεται κορυφή της ουρήθρας, σε κάθε πλευρά της οποίας υπάρχει ο προστατικός κόλπος, στον οποίο αδειάζουν οι 15-20 προστατικοί σωλήνες. Περίπου στη μέση του λοφίου υπάρχει μια τυφλή οδός, μήκους περίπου 0,5cm, που εκτείνεται προς τα κάτω από την ουσία του μέσου λοβού του προστάτη. Και στις δύο πλευρές του στομίου του προστάτη, διαφαίνονται οι εκσπερματικοί αγωγοί, που σχηματίζονται από την ένωση του αγωγού του σπερματικού τόνου και το τελικό τμήμα του αγγείου deferens.

Η υμενώδη μοίρα της ουρήθρας (2cm) διαπερνά τον εξωτερικό σφιγκτήρα της ουρήθρας και την περιφερική περινεϊκή μεμβράνη που καλύπτει την επιφανειακή όψη του σφιγκτήρα.

Η σηραγγώδη μοίρα της ουρήθρας (15cm) διασχίζει το σπογγώδες σώμα του πέους. Αρχικά περνάει προς τα πάνω και προς τα εμπρός για να βρεθεί κάτω από την ηβική σύμφυση και στη συνέχεια στην χαλαρή του κατάσταση κάμπει προς τα κάτω και προς τα εμπρός (Tortora & Derrickos, 2018; Peate & Evans, 2020).

Γυναικεία ουρήθρα

Η γυναικεία ουρήθρα έχει μήκος 4cm, διασχίζει τον σφιγκτήρα της ουρήθρας και βρίσκεται ακριβώς μπροστά από – και ενσωματωμένο - το τοίχωμα του κόλπου. Το εξωτερικό μέτωπό του ανοίγει 2,5 εκατοστά πίσω από την κλειτορίδα. Ο σφιγκτήρας της ουρήθρας στη γυναίκα είναι μια αδύναμη δομή και ο κυστικός έλεγχος φαίνεται να εξαρτάται κυρίως από τον εγγενή σφιγκτήρα των συμπυκνωμένων κυκλικών μυϊκών ινών της ουροδόχου κύστης (Tortora & Derrickos, 2018; Peate & Evans, 2020).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

2.1 Εισαγωγή

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (στο εξής θα αναφέρονται ως UTI) είναι μερικές από τις πιο κοινές βακτηριακές λοιμώξεις, που επηρεάζει 150 εκατομμύρια ανθρώπους κάθε χρόνο σε όλο τον κόσμο. Το 2007, μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες, εκτιμήθηκαν 10,5 εκατομμύρια επισκέψεις σε ιδιωτικά ιατρεία για συμπτώματα UTI (που αποτελούν το 0,9% όλων των επισκέψεων) και 2-3 εκατομμύρια επισκέψεις σε τμήματα επειγόντων περιστατικών (Schappert & Rechtsteriner, 2011; Foxman, 2014; Foxman, 2010). Επί του παρόντος, το κοινωνικό κόστος αυτών των λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των δαπανών υγειονομικής περίθαλψης και του χρόνου που χάθηκε από την εργασία, είναι περίπου 3,5 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες. Οι UTI αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας σε άνδρες και γυναίκες όλων των ηλικιών. Σοβαρές συνέπειες περιλαμβάνουν συχνές υποτροπές, πυελονεφρίτιδα με σήψη, νεφρική βλάβη σε μικρά παιδιά, πρόωρο τοκετό και επιπλοκές που προκαλούνται από συχνή αντιμικροβιακή χρήση, όπως υψηλή αντοχή στα αντιβιοτικά.

Κλινικά, οι UTI κατηγοριοποιούνται ως απλές ή περίπλοκες. Τα μη επιπλεγμένα UTI συνήθως επηρεάζουν άτομα που κατά τα άλλα είναι υγιή και δεν έχουν διαταραχές της δομής ή του νευρολογικού ουροποιητικού συστήματος (Hooton, 2012; Nielubowicz et al., 2010). Αυτές οι λοιμώξεις διαφοροποιούνται σε λοιμώξεις κατωτέρου ουροποιητικού συστήματος (πχ. κυστίτιδα) και ανώτερου ουροποιητικού συστήματος (πχ. πυελονεφρίτιδα) (Hooton, 2012; Hannan et al., 2012). Αρκετοί παράγοντες κινδύνου σχετίζονται με κυστίτιδα, συμπεριλαμβανομένου του γυναικείου φύλου, ενός προγενέστερου UTI, της σεξουαλικής δραστηριότητας, της κολπικής λοίμωξης, του διαβήτη, της παχυσαρκίας και της γενετικής ευαισθησίας (Foxman, 2014; Hannan et al., 2012).

Τα περίπλοκα UTI ορίζονται ως UTI που σχετίζονται με παράγοντες που θέτουν σε κίνδυνο την ουροποιητική οδό ή την άμυνα του ξενιστή, όπως απόφραξη ούρων, κατακράτηση ούρων και που προκαλείται από νευρολογική νόσο, ανοσοκαταστολή, νεφρική ανεπάρκεια, μεταμόσχευση νεφρού, εγκυμοσύνη και παρουσία ξένων σωμάτων όπως ασβεστόλιθοι, μόνιμοι καθετήρες ή άλλες συσκευές αποστράγγισης (Lichtenberg & Hooton, 2008; Levison & Kaye, 2013). Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το 70-80% των πολύπλοκων UTI οφείλονται σε καθετήρες (Lo et al., 2014), αντιπροσωπεύοντας 1 εκατομμύριο περιπτώσεις ετησίως (Foxman, 2010). Οι UTI που σχετίζονται με τον καθετήρα (CAUTI) σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα και είναι συλλογικά η πιο κοινή αιτία δευτερογενών λοιμώξεων στην κυκλοφορία του αίματος. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη CAUTI περιλαμβάνουν παρατεταμένο καθετηριασμό, γυναικείο φύλο, μεγαλύτερη ηλικία και διαβήτη (Chenoweth et al., 2014).

Οι UTI προκαλούνται τόσο από Gram-αρνητικά όσο και από Gram-θετικά βακτήρια, καθώς και από ορισμένους μύκητες. Ο πιο συνηθισμένος αιτιολογικός παράγοντας τόσο για τις απλές όσο και για τις πολύπλοκες UTI είναι το ουροπαθογόνο *Escherichia coli* (UPEC). Για τους παράγοντες που εμπλέκονται στις μη επιλεγμένες ουρολοιμώξεις, ακολουθείται στην επικράτηση από *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, ομάδα B *Streptococcus* (GBS), *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* και *Candida* spp. (Foxman, 2014; Nielubowicz & Mobley, 2010; Kline et al., 2011). Για πολύπλοκα UTI, η σειρά επιπολασμού των αιτιολογικών παραγόντων, ακολουθώντας το UPEC ως το πιο κοινό, είναι *Enterococcus* spp., *K. pneumoniae*, *Candida* spp., *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* και GBS (Levison & Kaye, 2013; Fisher et al., 2011; Chen et al., 2013; Jacobsen et al., 2008).

Οι ασθενείς που πάσχουν από συμπτωματική UTI συνήθως αντιμετωπίζονται με αντιβιοτικά. Αυτές οι θεραπείες μπορεί να οδηγήσουν σε μακροπρόθεσμη αλλοίωση της κανονικής μικροχλωρίδας του κόλπου και της γαστρεντερικής οδού και στην ανάπτυξη ανθεκτικών - σε πολλαπλά φάρμακα - μικροοργανισμών (Kostakioti et al., 2012). Είναι σημαντικό ότι η «χρυσή εποχή» των αντιβιοτικών εξασθενεί και, συνεπώς, αυξάνεται η ανάγκη για ορθολογικά σχεδιασμένες και εναλλακτικές θεραπείες. Πρόσφατες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει προσδιορισμό αλληλουχίας RNA για να αναλύσουν άμεσα ουροπαθογόνα από τα ούρα γυναικών που εμφανίζουν συμπτωματικά UTI. Αυτές οι μελέτες, μαζί με τη βασική επιστήμη και τα βελτιωμένα ζωικά μοντέλα, ήταν καθοριστικής σημασίας για να μπορέσουμε να κατανοήσουμε τις μοριακές λεπτομέρειες του τρόπου με τον οποίο τα ουροπαθογόνα προσκολλούνται, αποικίζουν και προσαρμόζονται στο θρεπτικά περιορισμένο περιβάλλον της ουροδόχου κύστης (Hannan et al., 2012; Kostakioti et al., 2012; Subashchandranose et al., 2014).

Τα ουροπαθογόνα που προκαλούν απλές UTI, συμπεριλαμβανομένων των UPEC, *K. pneumoniae* και *S. saprophyticus*, έχουν την ικανότητα να συνδέονται απευθείας με το επιθήλιο της ουροδόχου κύστης, το οποίο αποτελείται από τα κύτταρα της ομπρέλας (επίσης γνωστά ως επιφανειακά κύτταρα), ενδιάμεσα κύτταρα και βασικά κύτταρα. Οι UPEC και *K. pneumoniae* συνδέονται με ουροπλακίνες, που είναι τα κύρια πρωτεϊνικά συστατικά της ολικής ομπρέλας κυτταρικής μεμβράνης και που σχηματίζουν μια κρυσταλλική συστοιχία που προστατεύει τον ιστό της ουροδόχου κύστης από βλαβερές ουσίες στα ούρα (Khandelwal et al., 2009; Lee, 2011).

2.2 Κυστίτιδα και ουρηθρίτιδα

Ορισμοί

Βακτηριουρία

Η βακτηριουρία, ή βακτήρια στα ούρα, δεν συνεπάγεται απαραίτητα μόλυνση του ουροποιητικού συστήματος. Πρέπει να ερμηνευθούν τα αποτελέσματα της καλλιέργειας ούρων στο πλαίσιο της κλινικής κατάστασης, της μεθόδου συλλογής δειγμάτων και των αποτελεσμάτων. Η μόλυνση των δειγμάτων με βακτήρια που κατοικούν στην πρόσθια ουρήθρα ή στο περιφερικό δέρμα παρουσιάζεται αναπόφευκτα σε ορισμένους ασθενείς. Για το λόγο αυτό, ο αριθμός και ο τύπος των βακτηρίων στα ούρα ποσοτικοποιούνται και διαφοροποιούνται βακτηριολογικά (Nicolle et al., 2019).

Κυστίτιδα και ουρηθρίτιδα

Υπάρχει ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων σε UTI, που κυμαίνονται από ασθενείς που είναι εντελώς ασυμπτωματικοί έως εκείνους με συμπτώματα που αναφέρονται στην ουρήθρα, στην ουροδόχο κύστη ή και στα δύο, και σε εκείνους με το πλήρες σύνδρομο οξείας πυελονεφρίτιδας με πυρετό και πόνο στην πλάτη.

Η οξεία βακτηριακή λοίμωξη της ουροδόχου κύστης αναφέρεται ως οξεία κυστίτιδα. Ιστοπαθολογικά, η οξεία κυστίτιδα χαρακτηρίζεται από φλεγμονή που περιορίζεται στο επιφανειακό στρώμα του βλεννογόνου της ουροδόχου κύστης. Οι ασθενείς με κυστίτιδα γενικά παραπονούνται για δυσουρία και συχνουρία. Μπορεί επίσης να υπάρχουν αιματουρία, πόνος στην πλάτη και κάτω κοιλιακό άλγος. Στις περισσότερες περιπτώσεις απουσιάζει ο πυρετός. Ωστόσο, τα κλινικά σημεία και συμπτώματα είναι ανακριβή στον εντοπισμό του τόπου της λοίμωξης και έως και το 50% των γυναικών με συμπτώματα και σημεία κυστίτιδας κατά την κλινική εξέταση βρέθηκε να έχει νεφρική λοίμωξη όταν αξιολογήθηκε με διαδικασίες εντοπισμού, όπως καθετηριασμός ουρητήρα, έκπλυση της ουροδόχου κύστης ή δοκιμή βακτηρίων επικαλυμμένων με αντίσωμα.

Ο όρος οξύ σύνδρομο ουρήθρας έχει χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει γυναίκες που εμφανίζουν συμπτώματα κυστίτιδας αλλά που έχουν καλλιέργειες ούρων με λιγότερες από 105 μονάδες σχηματισμού αποικιών (CFU) / mL. Αυτός ο όρος πρέπει να απορριφθεί επειδή συνεπάγεται τόσο άγνωστη αιτία όσο και ουρηθρικής προέλευσης συμπτωμάτων (Birder, 2019; Bartoletti et al., 2019).

Επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις

Οι επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος υποτροπιάζουν είτε με τον αρχικό μολυσματικό οργανισμό είτε με επανεμφάνιση με διαφορετικό οργανισμό. Γενικά, υποτροπές αναπτύσσονται εντός 3 εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας για την προηγούμενη λοίμωξη. Περιστασιακά, επαναμολύνσεις συμβαίνουν με τον ίδιο οργανισμό που έχει επιμείνει στον κόλπο ή τα κόπρανα και μπορεί να εκληφθεί ως υποτροπή. Οι λοιμώξεις αντιπροσωπεύουν το 80% των επαναλαμβανόμενων UTI και προκύπτουν από την επανεισαγωγή οργανισμών από την περινεϊκή χλωρίδα. Οι υποτροπές προκύπτουν μετά από ανεπαρκή ή ακατάλληλη θεραπεία, όταν υπάρχει απομόνωση της μόλυνσης στο νεφρό ή τον προστάτη, ή λόγω μιας δομικής ανωμαλίας του

ουροποιητικού συστήματος. Οι συνεχείς υποτροπές (δηλαδή, η επιμονή ενός μόνο μολυσματικού οργανισμού παρά την κατάλληλη θεραπεία) ή η πραγματική χρόνια λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος είναι ασυνήθιστες και συνήθως υποδηλώνουν μια δομική ανωμαλία ή πέτρα (Medina & Castillo-Pino, 2019).

Παθογένεση

Διαδρομή μόλυνσης

Η βακτηριακή κυστίτιδα προκύπτει σχεδόν πάντα από την είσοδο βακτηριδίων που αποικίζουν την πρόσθια ουρήθρα και το περιφερικό δέρμα στην ουροδόχο κύστη. Η αιματογενής ή λεμφική εξάπλωση από σημεία μόλυνσης αλλού είναι πολύ ασυνήθιστο. Μπορεί να εμφανιστεί οπισθοδρομική λοίμωξη από εστίες στον προστάτη ή στα νεφρά και δεδομένα σε ζώα υποδηλώνουν ότι εστίες μόλυνσης μπορεί να εντοπιστούν στον βλεννογόνο της ουροδόχου κύστης (Anderson et al., 2003). Σπάνια, τα βακτήρια εξαπλώνονται από το έντερο στην ουροδόχο κύστη μέσω μιας τεχνητής επικοινωνίας (δηλ. Στη νόσο του Crohn ή στην κακοήθεια). Χαρακτηριστικά, η πολυμικροβιακή μόλυνση και η πνευμονία προκαλούν τέτοιες περιπτώσεις.

Η κοντή γυναικεία ουρήθρα είναι ανεπαρκής ανατομικός φραγμός στην είσοδο βακτηρίων, η οποία μπορεί να τρίβεται εύκολα στην ουροδόχο κύστη. Αυτό μπορεί να εξηγήσει τη συσχέτιση λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος και της βακτηριουρίας με τη σεξουαλική δραστηριότητα.

Τα βακτήρια εισάγονται επίσης στην ουροδόχο κύστη κατά τον καθετηριασμό της ουρήθρας. Ενιαίος καθετηριασμός της ουροδόχου κύστης σε περιπατητικούς ασθενείς έχει ως αποτέλεσμα επίπτωση 1% της επακόλουθη UTI. Περαιτέρω υποστήριξη για τη θεωρία ότι οι UTI προκύπτουν από την αυξανόμενη εξάπλωση βακτηρίων από το περίνεο προέρχεται από τη συνεπή παρατήρηση ότι οι οργανισμοί που τελικά προκαλούν UTI συνήθως αποικίζουν τον κόλπο και τις περιφερικές περιοχές. Σε γυναίκες με φυσιολογικό ουροποιητικό σύστημα, η ανάπτυξη λοίμωξης μετά τον αποικισμό πιθανώς εξαρτάται από μηχανικούς παράγοντες, όπως η σεξουαλική επαφή και η εγκυμοσύνη, και η ισορροπία μεταξύ συνεισφορών βακτηριακών λοιμογόνων παραγόντων και άμυνας του ξενιστή (Gyftopoulos et al., 2019).

Παθογόνα

Στο 95% των λοιμώξεων, ένα μόνο βακτηριακό είδος είναι υπεύθυνο και σε περίπου 80% των οξέων απλών περιπτώσεων, ο οργανισμός είναι *E. coli*. Είναι ενδιαφέρον ότι σχετικά λίγες οροομάδες, που ορίζονται με βάση τα αντιγόνα O, H, και K, προκαλούν την πλειονότητα των λοιμώξεων, συγκεκριμένα, ομάδες αντιγόνων O 2, 4, 8, 18 και 75. Αυτά τα παθογόνα είναι γνωστά ως ουροπαθογόνα *E.coli*. Σε ασθενείς που έχουν επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του ουροποιητικού

συστήματος, αυξάνεται η πιθανότητα απομόνωσης περισσότερων του ενός οργανισμών ή ενός ανθεκτικού σε αντιβιοτικά οργανισμού. Μεταξύ των νοσοκομειακών ασθενών, υπάρχει παρόμοια αύξηση της συχνότητας με την οποία απομονώνονται οργανισμοί διαφορετικοί από το *E. coli*. Τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά προϊόντα απομόνωσης είναι κοινά, ιδιαίτερα εάν ο ασθενής έχει λάβει πολλαπλές ή παρατεταμένες σειρές αντιμικροβιακής θεραπείας.

Τα αναερόβια βακτηρίδια, οι γαλακτοβακίλλοι, τα κορινοβακτήρια, οι στρεπτόκοκκοι (εκτός των εντερόκοκκων) και άλλοι σταφυλόκοκκοι είναι οι κυρίαρχοι οργανισμοί που απομονώνονται από το πρίνινο και την περιφερική ουρήθρα, αλλά σπάνια προκαλούν UTI. Αυτοί οι οργανισμοί είναι από τους πιο συνηθισμένους ουροποιητικούς ρύπους. Τα βακτήρια μπορεί να βρεθούν στα ούρα κατά τη διάρκεια ορισμένων συστηματικών λοιμώξεων (π.χ., λεπτόσπιρωση και *Salmonella*) και σε μεταστατικές λοιμώξεις του νεφρού (συνήθως *Staphylococcus aureus*), αλλά η κυστίτιδα που προκαλείται από αυτά τα είδη είναι πολύ ασυνήθιστη. Οι αδενοϊοί (κυρίως τύπος 11) μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγική κυστίτιδα σε παιδιά, ιδιαίτερα σε αγόρια, και μπορεί να υποτιμηθούν ως ενδημική αιτία κυστίτιδας. Άλλοι ιοί σπάνια προκαλούν οξεία κυστίτιδα (Chan et al., 2019).

Επιδημιολογία

Η κυστίτιδα ή η φλεγμονή της ουροδόχου κύστης είναι από τις πιο συχνές από όλες τις βακτηριακές λοιμώξεις. Κατά το πρώτο έτος της ζωής, η συχνότητα εμφάνισης UTI είναι υψηλότερη στους άνδρες από τις γυναίκες. Ο συνολικός επιπολασμός της βακτηριουρίας στη νεογνική περίοδο είναι περίπου 1%. Οι καθιερωμένες UTI κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου συχνά σχετίζονται με βακτηριαιμία. Μεταξύ των ηλικιών 1 και 5 ετών, ο επιπολασμός της βακτηριουρίας στα κορίτσια αυξάνεται στο 4,5% ετησίως, ενώ η επίπτωση στα αγόρια μειώνεται στο 0,5% ετησίως. Οι λοιμώξεις στα αγόρια συνδέονται συχνά με συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος ή με έλλειψη περιτομής.

Μεταξύ του ενός τρίτου και του μισού των UTI κατά τη διάρκεια των πρώτων 5 ετών συσχετίζονται με τη φλεβοκουρητική παλινδρόμηση και αυτή φαίνεται να είναι η κρίσιμη περίοδος, καθορίζοντας εάν θα σημειωθεί πρόοδος σε ουλές των νεφρών ή όχι. Η βακτηριουρία σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα σχετίζεται συνήθως με συμπτώματα, ενώ η ασυμπτωματική βακτηριουρία είναι πιο συνηθισμένη κατά τη διάρκεια των σχολικών ετών. Ο επιπολασμός της βακτηριουρίας μεταξύ των μαθητών στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι περίπου 1,2%, με συνολικά το 5% των κοριτσιών να έχουν βακτηριουρία κάποια στιγμή. Οι περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις δεν σχετίζονται με νεφρικές ανωμαλίες. Η βακτηριουρία είναι σπάνια σε αγόρια σχολικής ηλικίας.

Κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου, οι UTI είναι 50 φορές πιο συχνές στις γυναίκες. Περίπου το 20% των γυναικών μεταξύ 24 και 64 ετών έχουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο δυσουρίας κάθε χρόνο, τα περισσότερα από αυτά προκαλούνται από βακτηριακές λοιμώξεις. Τα τελευταία

χρόνια, η συχνότητα εμφάνισης UTI αυξάνεται απότομα και στα δύο φύλα, με προοδευτική μείωση στην αναλογία γυναικών και ανδρών (Dougnon et al., 2020).

2.3 Λοιμώξεις του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος

Ορισμοί

Οξεία πυελονεφρίτιδα

Η οξεία πυελονεφρίτιδα είναι ένα κλινικό σύνδρομο πλευρικού πόνου, νεφρικής ευαισθησίας, πυρετού και ρίγη, που συνοδεύεται από βακτηριουρία. Μπορεί να σχετίζεται με βακτηριαιμία, η οποία μπορεί να προχωρήσει στο σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης, «σηπτικό σοκ» και θάνατο. Η οξεία μη αποφρακτική πυελονεφρίτιδα, που ονομάζεται επίσης οξεία απλή πυελονεφρίτιδα, εμφανίζεται σε γυναίκες με φυσιολογικό ουρογεννητικό σωλήνα. Η πυελονεφρίτιδα εμφανίζεται επίσης ως μία από τις πιο σοβαρές συμπτωματικές παρουσιάσεις περίπλοκης ουρολοίμωξης σε άτομα με δομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες του ουρογεννητικού συστήματος (Kim et al., 2019).

Χρόνια πυελονεφρίτιδα

Η χρόνια πυελονεφρίτιδα είναι μια ακτινολογική διάγνωση που χαρακτηρίζεται από ουλές των νεφρών και καταστρεπτικές αλλαγές στο σύστημα της κεφαλής, που προκαλείται από βακτηριακή λοίμωξη, κυστεοειδή, παλινδρόμηση ή και τα δύο. Αν και τα κλασικά ιστολογικά χαρακτηριστικά της χρόνιας πυελονεφρίτιδας περιλαμβάνουν τη διάμεση φλεγμονή και την ίνωση, αυτή η περιγραφή έχει πλέον αναγνωριστεί ότι στερείται εξειδίκευσης για βακτηριακή λοίμωξη και είναι κοινή σε μια ποικιλία παθολογικών διεργασιών (Ademola et al., 2020).

Ασυμπτωματική βακτηριουρία

Η ασυμπτωματική βακτηριουρία είναι βακτηριουρία απουσία υποκειμενικών συμπτωμάτων ουρολοίμωξης. Πιθανώς, εάν εμφανιστεί πυουρία ή ορολογική απόκριση στον μολυσματικό οργανισμό, ο ασθενής μολύνεται και όχι απλώς αποικίζεται. Σε γυναίκες, απαιτούνται δύο δείγματα ούρων με τουλάχιστον 10⁵ CFU / mL του ίδιου οργανισμού για τη διάγνωση ασυμπτωματικής βακτηριουρίας. Στους άνδρες, απαιτείται μόνο μία καλλιέργεια ούρων. Αρκεί επίσης ένα μεμονωμένο δείγμα που λαμβάνεται με καθετηριασμό ή υπερπυβική αναρρόφηση σε άνδρες ή γυναίκες (Nicolle et al., 2019).

Πυουρία

Η πυουρία είναι η παρουσία περισσότερων από 5 πολυμορφοπυρηνικών λευκοκυττάρων / πεδίου υψηλής ισχύος (HPF) κατά τη μικροσκοπική εξέταση του ιζήματος των περιστρεφόμενων ούρων ή

την παρουσία περισσότερων από 10 πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων / μL μη απολυθέντων ούρων (Hooton et al., 2020).

Παθογένεση

Μικροβιολογία

Το *Escherichia coli* είναι υπεύθυνο για το 75% ή περισσότερο των νεφρικών λοιμώξεων. Τα χαρακτηριστικά του οργανισμού που σχετίζονται με τη νεφρική εισβολή ανήκουν σε περιορισμένο αριθμό οροτύπων O, K, H και χαρακτηρίζονται από την παραγωγή αιμολυσίνης, την παραγωγή αεροβακτίνης, την αντίσταση στη βακτηριοκτόνο δράση του φυσιολογικού ανθρώπινου ορού και την παρουσία συγκεκριμένων πρωτεϊνών προσκόλλησης που δεσμεύεται σε υποδοχείς επί επιθηλιακών κυττάρων. Τα στελέχη του *E.coli* που απομονώθηκαν από ασθενείς με μη αποφρακτική πυελονεφρίτιδα περιέχουν σταθερά γονίδια για παραγωγή αιμολυσίνης και μία συγκεκριμένη πρωτεΐνη προσκόλλησης, P fimbriae.

Άλλες Gram-αρνητικές ράβδοι, συμπεριλαμβανομένων των *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* και *Enterobacter*, είναι απομονωμένες στο 10% έως 15% των ασθενών με νεφρική λοίμωξη που αποκτήθηκε από την κοινότητα. Το *Proteus mirabilis* αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 40% των λοιμώξεων σε βρέφη αγόρια. Οι αρνητικοί στην Coagulase σταφυλόκοκκοι και το *Enterococcus faecalis* προκαλούν το καθένα από 2% έως 3% των επεμβατικών νεφρικών λοιμώξεων. Οι στρεπτόκοκκοι της ομάδας B είναι απομονωμένοι σε λιγότερο από το 1% των ουρολογικών λοιμώξεων, αλλά φαίνεται να έχουν τάση για ασθενείς με διαβήτη και έγκυες γυναίκες (Chan et al., 2019).

Παθολογία

Οξεία πυελονεφρίτιδα

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της οξείας πυελονεφρίτιδας περιλαμβάνουν σχηματισμό αποστήματος και οίδημα στο νεφρικό παρέγχυμα και συσσώρευση πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων εντός και γύρω από τα σωληνάκια. Τα βακτήρια είναι συχνά εμφανή σε εστίες οξείας νεφρικής υπερβολής. Οι περιοχές της λοίμωξης έχουν χαρακτηριστικό σχήμα σφήνας με την κορυφή στο μυελό που μοιάζει με νεκρωμένο. Η καταστροφή των ιστών είναι μεγαλύτερη στον φλοιό από ότι στον μυελό ως αποτέλεσμα αυτής της διαμόρφωσης, αλλά το σχετικό μικρότερο μέγεθος του μυελού σημαίνει ότι η φλεγμονώδης απόκριση φαίνεται να έχει μεγαλύτερη επίδραση στην μυελική ανατομία και τη λειτουργία. Η κατανομή των σφηνοειδών περιοχών της υπερδιέγερσης είναι χαρακτηριστικώς εστιακή, συνήθως αντιστοιχεί στους νεφρικούς λοβούς, και οριοθετείται έντονα από περιοχές μη εμπλεκόμενων νεφρικών παρεγχύματος. Σε ενήλικες, ο νεφρός είναι απίθανο να επηρεαστεί

ομοιόμορφα, εκτός εάν υπάρχει ταυτόχρονη απόφραξη. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της οξείας και χρόνιας πυελονεφρίτιδας μπορούν να αλληλεπικαλύπτονται. Οι σχετικοί βαθμοί οιδήματος και ίνωσης και όχι η διάμεση κυτταρική απόκριση είναι τα πιο χρήσιμα κριτήρια για την οριοθέτηση αυτών των οντοτήτων (Johnoson & Russo, 2018).

Χρόνια πυελονεφρίτιδα

Η ιστολογία της χρόνιας πυελονεφρίτιδας είναι η παθολογία της διάμεσης ή της σωληναριακής διάμεσης νεφρίτιδας και χαρακτηρίζεται από πλειομορφική διήθηση λεμφοκυττάρων, κυττάρων πλάσματος και μακροφάγων στο διάμεσο του νεφρού. Πολυμορφοπυρηνικά λευκοκύτταρα και ηωσινόφιλα μπορεί επίσης να υπάρχουν. Η πρόσφατη και μακροχρόνια διάμεση νεφρική φλεγμονή μπορεί να φαίνεται παρόμοια. Ωστόσο, με μακροχρόνια ασθένεια, γίνεται φανερό η σωληνωτή ατροφία και η ίνωση. Η κατάσταση του σπειραματοειδούς διαφοροποιεί τις πρωτογενείς σωληνοειδείς παρενθετικές διαταραχές από τις σπειραματοπάθειες. Αν και τα σπειράματα σε σωληνοειδείς διάμεσες διαταραχές μπορεί να είναι μερικώς ή πλήρως υαλινωμένα, τα σπειράματα σε σοβαρές ουλές ζώνες μπορεί να είναι σχετικά φυσιολογικά ή μπορεί να εμφανίζουν αντισταθμιστική σπειραματική υπερτροφία (Ademola et al., 2020).

Ιογενείς λοιμώξεις των νεφρών

Η ιοουρία εμφανίζεται συνήθως κατά τη διάρκεια ιογενών λοιμώξεων ως εκδήλωση οξείας γενικευμένης νόσου με περιορισμένη, εάν υπάρχει, συμμετοχή των νεφρών. Πολλοί ιοί πολλαπλασιάζονται στο σωληνοειδές επιθήλιο και εκκρίνονται στα ούρα ως απολεπισμένα μολυσμένα κύτταρα. Η παρουσία χαρακτηριστικών εγκλεισμάτων στο ίζημα ούρων είναι μια χρήσιμη διαγνωστική παράμετρος για διάφορες ιογενείς ασθένειες. Οι ιογενείς λοιμώξεις του νεφρού, ωστόσο, σπάνια προκαλούν οξείες φλεγμονώδεις αλλαγές στον νεφρικό ιστό ή προκαλούν συμπτώματα που οδηγούν σε αναγνωρισμένη κλινική νεφρική νόσο. Η χρόνια νεφρική δυσλειτουργία δεν είναι γνωστή συνέπεια των ιογενών λοιμώξεων.

Οι ιοί έχουν απομονωθεί από τα ούρα σε τουλάχιστον 16 ιογενείς νόσους. Η ερυθρά, η ανεμευλογιά-ζωστήρας, η ιλαρά και ο κυτταρομεγαλοϊός είναι συνήθως απομονωμένες κατά τη διάρκεια κλινικής ασθένειας, αλλά δεν έχει αναγνωριστεί καμία ασθένεια με νεφρικές εκδηλώσεις λόγω αυτών των παραγόντων. Η παρωτίτιδα συχνά προκαλεί παροδική νεφρική δυσλειτουργία με μείωση της σπειραματικής διήθησης και σημαντική πρωτεϊνουρία και αιματουρία. Αυτές οι ανωμαλίες εξαφανίζονται μέσα σε 1 μήνα από την ασθένεια. Ιστολογικές μελέτες δείχνουν ότι ο ιικός πολλαπλασιασμός στα νεφρικά σωληνοειδή κύτταρα προκαλεί αυτές τις αλλαγές. Ο ιός Coxsackie B έχει επίσης συσχετιστεί με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Η λοιμώδη μονοπυρήνωση μπορεί να έχει νεφρικές εκδηλώσεις. Η αιματοουρία και η πρωτεϊνουρία εμφανίζονται στο 11% και στο 18% των ασθενών, αντίστοιχα. Έχει περιγραφεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω διάμεσης νεφρίτιδας με λίγες σπειραματικές αλλαγές. Η διάρκεια της νεφρικής νόσου φαίνεται να μειώνεται με θεραπεία με κορτικοστεροειδή υψηλής δόσης.

Οι ιοί αιμορραγικού πυρετού προκαλούν συχνά νεφρική δυσλειτουργία και είναι σημαντικά προβλήματα υγείας σε πολλά μέρη του κόσμου. Ο ιικός αιμορραγικός πυρετός με νεφρικό σύνδρομο που εμφανίζεται στην Κορέα, τη Σκανδιναβία, τη Σοβιετική Άπω Ανατολή και τα Βαλκάνια προκαλείται από μέλη των γενών Bunyaviridae. Ο πρωτότυπος παράγοντας είναι ο ιός Hantaan, που αρχικά απομονώθηκε στην Κορέα το 1978. Τα τροπικά είναι οι δεξαμενές για αυτούς τους παράγοντες και η μετάδοση στον άνθρωπο γίνεται από αναπνευστικά αερολύματα χωρίς ενδιάμεσο φορέα. Δευτερογενείς περιπτώσεις δεν έχουν περιγραφεί σε ανθρώπους. Ο ιός έχει απομονωθεί από αρουραίους που παγιδεύονται σε λιμένες της Ανατολικής Ακτής των Ηνωμένων Πολιτειών (Vanichanan et al., 2018).

2.4 Αποστήματα νεφρών και γύρω οργάνων

Νεφρικό φλοιώδες απόστημα

Αιτιολογία

Ένα νεφρικό καρμπέκ (από τα λατινικά, καρβουνόσκυλα ή «λίγος άνθρακας») είναι ένα περιορισμένο, πολυφθάλμιο απόστημα του νεφρικού παρεγχύματος, το οποίο σχηματίζεται από μια συγχώνευση πολλαπλών μικροαγγείων του φλοιού. Προκαλείται συνήθως από τους σταφυλόκοκκους (*Staphylococcus aureus*) και είναι το αποτέλεσμα της μεταστατικής εξάπλωσης από μια κύρια εστία μόλυνσης αλλού στο σώμα - πιο συχνά στο δέρμα (Liu et al., 2016).

Παθογένεση

Ένα νεφρικό φλοιώδες απόστημα προκύπτει από την κύρια εστία της μόλυνσης αλλού στο σώμα. Κοινές πρωταρχικές εστίες είναι η κυτταρίτιδα, η παρωνυχία, η οστεομυελίτιδα, η ενδοαγγειακή μόλυνση και η μόλυνση του αναπνευστικού συστήματος. Σημαντικές προϋποθέσεις προδιάθεσης που αυξάνουν τον κίνδυνο βακτηριαμίας και αιματογόνου αποστήματος είναι η χρήση ενέσιμων ναρκωτικών, η αιμοκάθαρση και ο σακχαρώδης διαβήτης. Το *Staphylococcus aureus* είναι ο πιο συνηθισμένος αιτιολογικός παράγοντας (90%) και μολύνει τον φλοιό του νεφρού με αιματογενή διάδοση από την κύρια εστίαση, με αποτέλεσμα αρκετά διασυνδεδεμένα μικροαγγεία.

Ο συνδυασμός μπορεί να συμβεί με την εξέλιξη της λοίμωξης, έτσι ώστε η βλάβη να αποτελείται από μάζα γεμάτη με υγρό με σχετικά παχύ τοίχωμα. Σπάνια, η διαδικασία μπορεί να επεκταθεί στην

περιφέρεια του νεφρικού φλοιού και να σπάσει μέσω της κάψουλας, οδηγώντας σε σχηματισμό περινεφρικού αποστήματος. Η πλειονότητα των νεφρικών φλοιοτικών αποστημάτων είναι μονομερείς (97%), μεμονωμένες βλάβες (77%), στο δεξί νεφρό (63%) και δεν σχετίζονται με περινεφρικά αποστήματα (90%). Ο λόγος για τον μονομερή εντοπισμό δεν είναι σαφής, αν και η μειωμένη αντίσταση του νεφρού που προέκυψε από προηγούμενη ασθένεια ή τραυματισμό, συμπεριλαμβανομένου του τραύματος, έχει αναφερθεί ως παράγοντας προδιάθεσης (Das et al., 2014).

Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα νεφρικά φλοιώδη αποστήματα είναι τρεις φορές πιο συχνά στους άντρες από τις γυναίκες. Η ασθένεια εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες, αλλά είναι πιο συχνή μεταξύ της δεύτερης και της τέταρτης δεκαετίας της ζωής. Η κλινική εικόνα ενός νεφρικού αποστήματος είναι μη ειδική. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ρίγη, πυρετό και κοιλιακό ή πόνο στην πλάτη. Μερικοί μπορεί να έχουν ψηλαφητή πλευρική μάζα. Άλλοι παρουσιάζουν κλινική εικόνα πυρετού απροσδιόριστης προέλευσης, με λίγα ή καθόλου σημεία εντοπισμού. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν έχουν συμπτώματα κατά την ούρηση, διότι το απόστημα καταλαμβάνει μια οριοθετημένη περιοχή εντός του παρεγχύματος του νεφρού, η οποία ενδέχεται να μην επικοινωνεί με τις εκκρίσεις (Blandino et al., 2014).

Απόστημα νεφρικού κορτικομυελού

Αιτιολογία

Εντερικά αερόβια Gram-αρνητικά βακίλια, κυρίως *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, Και λιγότερο συχνά, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, και *Pseudomonas spp.* είναι συνήθως υπεύθυνοι για κορτικομυελικές λοιμώξεις σε συνδυασμό με φλεβοκοιλιακή παλινδρόμηση ή άλλες ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος.

Παθογένεση

Οι νεφρικές κορτικομυελικές βακτηριακές λοιμώξεις περιλαμβάνουν ποικιλία οξέων και χρόνιων παρεγχυματικών φλεγμονωδών διεργασιών. Οι πιο σοβαρές μορφές αυτών των λοιμώξεων περιλαμβάνουν οξεία εστιακή βακτηριακή νεφρίτιδα, οξεία πολυεστιακή βακτηριακή νεφρίτιδα και ξανθογρανωματική πυελονεφρίτιδα, που σχεδόν πάντα περιλαμβάνουν μόνο έναν νεφρό. Η οξεία εστιακή βακτηριακή νεφρίτιδα είναι μια ασυνήθιστη, σοβαρή μορφή οξείας μολυσματικής διάμεσης νεφρίτιδας που παρουσιάζει νεφρική μάζα που προκαλείται από οξεία εστιακή λοίμωξη χωρίς υγροποίηση. Αυτή η οντότητα αναφέρεται επίσης ως εστιακή πυελονεφρίτιδα ή οξεία νεφρονία λοβού, επειδή η παθολογία αποτελείται από ένα βαρύ λευκοκυτταρικό διήθημα που περιορίζεται σε έναν μόνο νεφρικό λοβό με εστιακές περιοχές νέκρωσης ιστού. Η οξεία πολυεστιακή βακτηριακή

νεφρίτιδα είναι επίσης μια σοβαρή μορφή οξείας νεφρικής λοίμωξης στην οποία μια βαριά λευκοκυτταρική διήθηση εμφανίζεται σε όλο το νεφρό με σχηματισμό ενδορινικού αποστήματος.

Η οξεία εστιακή βακτηριακή νεφρίτιδα μπορεί να αντιπροσωπεύει μια πρόωμη φάση οξείας πολυεστιακής βακτηριακής νεφρίτιδας. Η ξανθογρανωματική πυελονεφρίτιδα είναι μια πολύ σπάνια και άτυπη μορφή σοβαρής χρόνιας νεφρικής λοίμωξης. Σε μεγάλο βαθμό, ολόκληρο το νεφρό ή το εμπλεκόμενο τμήμα του διογκώνεται και μπορεί να διορθωθεί με περιγεννητική ίνωση ή οπισθοπεριτοναϊκή επέκταση της κοκκιωματώδους διαδικασίας, η οποία συχνά μοιάζει με μη λειτουργικό όγκο. Η ξανθογρανωματική πυελονεφρίτιδα ταξινομείται σε τρία στάδια με βάση την έκταση της εμπλοκής του νεφρού και του παρακείμενου ιστού από τη διαδικασία ξανθογρανωματομάτωσης.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα νεφρικά κορτικομυελικά αποστήματα επηρεάζουν τους άνδρες και τις γυναίκες με την ίδια συχνότητα, εκτός από την ξανθογρανωματοσωματική πυελονεφρίτιδα σε ενήλικες, όπου οι γυναίκες επηρεάζονται συχνότερα από τους άνδρες. Αν και αυτές οι λοιμώξεις εμφανίζονται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, η συχνότητα αυξάνεται με την ηλικία.

Οι περισσότεροι ασθενείς με οξεία εστιακή βακτηριακή νεφρίτιδα, πολυεστιακή βακτηριακή νεφρίτιδα ή ξανθογρανωματοσωματική πυελονεφρίτιδα παρουσιάζουν πυρετό, ρίγη και πόνο στο πλευρό ή στην κοιλιακή χώρα. Τα δύο τρίτα των ασθενών έχουν ναυτία και έμετο, ενώ μερικοί ασθενείς μπορεί να έχουν ψηλαφητή πλευρική ή κοιλιακή μάζα. Σημαντικά φυσικά ευρήματα περιλαμβάνουν νεφρική μάζα (60%), ηπατομεγαλία (30%), και σπάνια, αποστράγγιση πλευρικού κόλπου σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος (65%), νεφρική πέτρα (30%) (Kamath & Iyengar, 2018).

Περινεφρικό απόστημα

Αιτιολογία

Staphylococcus aureus, *E. coli* και *Proteus spp.* είναι οι πιο συχνές αιτίες των περινεφρικών αποστημάτων. Άλλες, λιγότερο συχνές αιτίες περιλαμβάνουν τα *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.* εντερόκοκκοι και στρεπτόκοκκοι. Τα περινεφρικά αποστήματα μπορεί επίσης να προκληθούν από διάφορα αναερόβια βακτήρια, συμπεριλαμβανομένων των Gramnegative bacilli και των αναερόβιων κόκκων, *Clostridium spp.*, και *Actinomyces spp.* Αυτά τα αναερόβια βακτηρίδια μπορεί να είναι τα παθογόνα σε ασθενείς με καλλιέργειες αποστημάτων που αναφέρονται ότι είναι στείρα. Το *Mycobacterium tuberculosis* είναι επίσης μια σημαντική αιτία του περινεφρικού αποστήματος, όπως και ορισμένοι μύκητες, ιδιαίτερα *Candida spp.*

Παθογένεση

Ένα περινεφρικό απόστημα είναι μια συλλογή πυώδους υλικού στο διάστημα μεταξύ της κάψουλας του νεφρού και της περιτονίας του Gerota. Το απόστημα συνήθως περιορίζεται σε αυτόν τον χώρο, αλλά μπορεί να εκτείνεται πέρα από την περιτονία του Gerota, στους πλευρικούς μύες. Μπορεί να παρουσιαστεί ως απόστημα αποστράγγισης από το τρίγωνο του Petit ή ως απόστημα στη βουβωνική χώρα ή στην παραφορική περιοχή, επεκτείνοντάς το μεταξύ των αποκλίνουσων στρωμάτων της περιτονίας του Gerota. Σπάνια διαπερνά στην περιτοναϊκή κοιλότητα ή το παχύ έντερο (Liu et al., 2016).

2.5 Διάγνωση

Μέθοδοι συλλογής δειγμάτων ούρων σε παιδιά

Στην παιδιατρική κλινική πρακτική, η διαχείριση της UTI περιλαμβάνει πάντα τη συλλογή ενός δείγματος για καλλιέργεια ούρων πριν από την έναρξη της θεραπείας με αντιβιοτικά, καθώς αυτό αργότερα επιτρέπει την επιλογή μιας στοχευμένης θεραπείας με βάση τα αποτελέσματα της δοκιμής της μικροβιακής ευαισθησίας (SUTI, 2016). Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη συλλογή και αποθήκευση δειγμάτων ούρων έχουν σημαντικό αντίκτυπο στα αποτελέσματα της καλλιέργειας. Τα δείγματα ούρων μπορούν εύκολα να μολυνθούν από μικροοργανισμούς από τις γεννητικές και περινεϊκές περιοχές, προκαλώντας ψευδή θετικά και περιττή θεραπεία με αντιβιοτικά και παρακολούθηση (LaRocco et al., 2016).

Σε παιδιά που μπορούν να πάνε μόνα τους στην τουαλέτα, η συλλογή ενός δείγματος ούρων μεσαίου ρεύματος μετά τον καθαρισμό της περιοχής των γεννητικών οργάνων, την απόσυρση της ακροποσθίας στα αγόρια ή την εξάπλωση των χειλιών στα κορίτσια, συνιστάται η μέθοδος (Stein et al., 2015), με ευαισθησία και ειδικότητα μεγαλύτερη από 75%.

Σε παιδιά που δεν μπορούν να πάνε μόνα τους τουαλέτα, η συλλογή δείγματος με καθετήρα (TUC) είναι συνήθως η προτιμώμενη μέθοδος, καθώς είναι απλή, ελάχιστα επεμβατική και σχετίζεται με πολύ χαμηλά ποσοστά μόλυνσης. Η suprapubic αναρρόφηση (SPA), κατά προτίμηση καθοδηγούμενη από υπερήχους, είναι μια πολύ αξιόπιστη μέθοδος, ειδικά σε νεογέννητα και νεαρά βρέφη, ιδιαίτερα κατάλληλη για την αποφυγή της περινεϊκής μόλυνσης. Αυτή η τεχνική απαιτεί εξειδικευμένες δεξιότητες, οι οποίες ενδέχεται να περιορίσουν την εφαρμογή της στην καθημερινή κλινική πρακτική (SUTI, 2016).

Οι μη επεμβατικές μέθοδοι για χρήση σε παιδιά που δεν πάνε μόνα τους στην τουαλέτα περιλαμβάνουν τη χρήση μιας σακούλας συλλογής κολλημένης στο περίνεο ή ενός αποστειρωμένου επιθέματος συλλογής που εισάγεται στην πάνα. Τα δείγματα που λαμβάνονται με αυτά τα μέσα δεν

πρέπει ποτέ να υποβάλλονται για καλλιέργεια. Με οποιαδήποτε από τις δύο μεθόδους, ο ρυθμός μόλυνσης είναι υψηλός ακόμη και με τη βέλτιστη αποστειρωμένη τεχνική (> 50% -60%). Παρ' όλα αυτά, μπορεί να είναι χρήσιμα για την ανάλυση ούρων με μια ταινία μέτρησης ούρων ή εξέταση ιζημάτων ούρων ως αρχική εξέταση για τον αποκλεισμό της UTI (Sangrador & Terrazas, 2016; Sangrador et al., 2017). Η συλλογή δείγματος «καθαρού ρεύματος» ή «μεσαίου ρεύματος» και οι προσαρμογές αυτής της προσέγγισης με την εφαρμογή τυπικών τεχνικών διέγερσης είναι πολλά υποσχόμενες και χρήσιμες για τον αρχικό έλεγχο. Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση απαιτεί ακόμη επικύρωση σε μελέτες με μεγαλύτερα δείγματα για τον προσδιορισμό των πραγματικών ποσοστών μόλυνσης και της χρησιμότητάς της για τη συλλογή δειγμάτων για τους σκοπούς της βακτηριακής καλλιέργειας (Doern & Richardson, 2016; Herreros et al., 2015).

Ερμηνεία καλλιέργειας ούρων

Η καλλιέργεια ούρων είναι απαραίτητη τόσο για τη διάγνωση όσο και για τη στοχευμένη θεραπεία της UTI. Είναι μια ποσοτική μέθοδος και οι τρέχουσες διαθέσιμες οδηγίες δεν συμφωνούν όταν πρόκειται για τα ισχύοντα σημεία αποκοπής. Η ομάδα εργασίας μας ορίζει τη σημαντική βακτηριουρία ως οποιονδήποτε αριθμό μονάδων που σχηματίζουν αποικίες (CFU) σε δείγματα που ελήφθησαν με SPA, αριθμός 10.000 CFU / mL ή υψηλότερος σε δείγματα που ελήφθησαν από καθετήρα και μέτρηση 100.000 CFU / mL ή υψηλότερη σε δείγματα ούρων μέσης ροής. Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα πρέπει πάντα να ερμηνεύονται λαμβάνοντας υπόψη το κλινικό πλαίσιο (Fuentes & Emeterio, 2013; Shaikh & Hoberman, 2017; Rodriguez & Fernandez, 2014; Gonzalo de Liria et al., 2012; Cabanero, 2011; SUTI, 2016; Stein et al., 2015; Primack et al., 2017; Swerkersson et al., 2016; Roberts & Wald, 2018).

Άλλες εργαστηριακές δοκιμές

Οι ασθενείς με κλινικές παρουσιάσεις συμβατές με κυστίτιδα δεν απαιτούν συνήθως περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις. Σε εμπύρετα βρέφη και μεγαλύτερα παιδιά με συμπτώματα συμβατά με πυελονεφρίτιδα, μπορούν να πραγματοποιηθούν εξετάσεις αίματος για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας και της πιθανής παρουσίας σοβαρής βακτηριακής λοίμωξης. Σε βρέφη ηλικίας κάτω των 3 μηνών ή σε ασθενείς με υποψία σηψαιμίας ή κακή γενική υγεία, συνιστάται απόδοση καλλιέργειας αίματος και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η απόδοση της οσφυϊκής παρακέντησης (Torre et al., 2017).

Διαγνωστική απεικόνιση

Ηχογράφημα

Ένα ηχογράφημα ενδείκνυται μόνο κατά τη διάρκεια του οξέος επεισοδίου σε ασθενείς με UTI που απαιτούν εισαγωγή, με ύποπτες επιπλοκές ή με υποτροπιάζουσα UTI. Σε άλλες περιπτώσεις, μια εξέταση υπερήχων είτε δεν υποδεικνύεται είτε μπορεί να αναβληθεί (Morros et al., 2019).

Σπινθηρογράφημα

Οι ουλές των νεφρών μπορούν να ανιχνευθούν με σπινθηρογράφημα κατά την οξεία φάση της λοίμωξης (Shaikh et al., 2010), αν και οι ουλές είναι μόνιμες μόνο στο 15% των περιπτώσεων. Για το λόγο αυτό, η εκτέλεση αυτής της δοκιμής δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης, εκτός από εξαιρετικές περιπτώσεις όπου οι μικροβιολογικές δοκιμές δεν μπορούν να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση που είναι ύποπτη με βάση τα συμπτώματα (Shaikh & Hoberman, 2017).

2.6 Θεραπεία

Ο στόχος της θεραπείας είναι η επίτευξη ανακούφισης από τα συμπτώματα, η πρόληψη της σήψης και η μείωση του κινδύνου επιπλοκών. Πρέπει να ξεκινά νωρίς μετά τη συλλογή κατάλληλων δειγμάτων για καλλιέργεια. Η πρώιμη θεραπεία είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ασθενείς με εμπύρετη UTI, τοξική εμφάνιση, ανοσοανεπάρκειες ή γνωστές ανωμαλίες του νεφρικού ή του ουροποιητικού συστήματος (Rodríguez & Fernandez, 2014; de Lira et al., 2012).

Αν και υπάρχουν περιφερειακές διαφορές, περισσότερο από το 60% των απομονωμένων προϊόντων *E. coli* στην Ισπανία είναι ανθεκτικά στην αμοξικιλίνη ή την αμπικιλίνη και 20% -40% στην κοτριμοξαζόλη (Rodríguez-Lozano et al., 2018; Solórzano-Puerto et al., 2017), οπότε συνιστάται να μην χρησιμοποιείται τη χρήση οποιουδήποτε από αυτά τα αντιβιοτικά για εμπειρική θεραπεία του UTI.

Τα τελευταία χρόνια, ο επιπολασμός της αντοχής στις κεφαλοσπορίνες πρώτης γενιάς και στην αμοξικιλίνη - το κλαβουλανικό οξύ αυξάνεται στην Ισπανία, φτάνοντας σε ποσοστά άνω του 15% σε ορισμένες περιοχές, αν και υπάρχει μεγάλη διακύμανση μεταξύ των περιοχών. Επομένως, αυτά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως εμπειρική θεραπεία πρώτης γραμμής. Ένα άλλο ανησυχητικό φαινόμενο είναι η προοδευτική αύξηση του επιπολασμού των βακτηρίων που παράγουν ESBL που απομονώνονται από κοινοτικά δείγματα, ειδικά των ειδών *E. coli* και *Klebsiella*, τα οποία είναι ανθεκτικά στα περισσότερα αντιβιοτικά β-λακτάμης με εξαίρεση τη καρβαπενέμη (Rodríguez-Lozano et al., 2018; Solórzano-Puerto et al., 2017).

Τρόπος χορήγησης

Τα περισσότερα παιδιά μπορούν να λάβουν από του στόματος θεραπεία σε εξωτερικούς ασθενείς, αν και θα πρέπει να υποβληθούν σε κλινική επανεκτίμηση μετά από 48 ώρες θεραπείας. Ελλείψει κριτηρίων εισδοχής στο νοσοκομείο, δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη μέση διάρκεια του

πυρετού, στο ποσοστό υποτροπής ή στη συχνότητα εμφάνισης μόνιμων νεφρικών ουλών μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν μόνο δια στόματος θεραπεία και ασθενών που λαμβάνουν βραχυπρόθεσμη ενδοφλέβια αντιβιοθεραπεία ακολουθούμενη από του στόματος αντιβιοθεραπεία. Ως εκ τούτου, σε ασθενείς που έχουν ξεκινήσει ενδοφλέβια αντιβιοθεραπεία, συνιστάται η μετάβαση σε στοματική θεραπεία μόλις το επιτρέψει η κατάσταση του ασθενούς, επιλέγοντας πάντα τα φάρμακα με βάση τα αποτελέσματα της δοκιμής αντιμικροβιακής ευαισθησίας (Hernández et al., 2017).

Κυστίτιδα

Με βάση τα τοπικά πρότυπα αντίστασης στην Ισπανία, οι κεφαλοσπορίνες δεύτερης γενιάς είναι η συνιστώμενη θεραπεία σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών. Πιθανές εναλλακτικές λύσεις περιλαμβάνουν το ασβέστιο της φοσφομυκίνης ή την αμοξικιλίνη - κλαβουλανικό οξύ. Συνιστάται συνταγή σύντομων θεραπειών διάρκειας 3-5 ημερών, καθώς σε σύγκριση με τις μακρύτερες θεραπείες δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υποτροπής, αλλά υπάρχει μείωση του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών και επιλογής ανθεκτικών στελεχών. Οποιοδήποτε από τα προαναφερθέντα αντιμικροβιακά μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών, αν και με βάση το φάσμα, την αποτελεσματικότητα και την ευκολία χορήγησης, η προτιμώμενη επιλογή είναι η φοσφομυκίνη-τρομεταμόλη που χορηγείται ως εφάπαξ δόση (Solórzano-Puerto et al., 2017).

Πνευμονοφρίτιδα

Σε εξωτερικούς ασθενείς συνιστάται η θεραπεία με κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς. Είναι επίσης δυνατή η χρήση κεφαλοσπορινών δεύτερης γενιάς, αλλά μόνο εάν ο τοπικός επιπολασμός της αντίστασης είναι μικρότερος από 10% -15% και έχοντας υπόψη ότι όλα τα άλλα πράγματα είναι ίσες, επιτυγχάνουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις στο νεφρικό παρέγχυμα. Ασθενείς αλλεργικοί στις κεφαλοσπορίνες μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με ενδομυϊκή γενταμυκίνη ή από του στόματος σιπροφλοξασίνη σε γεωγραφικές περιοχές όπου το ποσοστό αντίστασης είναι μικρότερο από 15%. Η φοσφομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς αυτό ενέχει κίνδυνο ανάπτυξης αντιμικροβιακής αντοχής (Solórzano-Puerto et al., 2017).

Ενδοφλέβια θεραπεία

Για διαφορετικά υγιή παιδιά που χρειάζονται εισαγωγή στο νοσοκομείο, συνιστούμε τη θεραπεία με αμινογλυκοσίδη (συνήθως γενταμυκίνη) που χορηγείται ως εφάπαξ δόση μετά την επαλήθευση της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας. Αυτή η σύσταση βασίζεται στο χαμηλό επιπολασμό της μικροβιακής αντοχής, στο χαμηλό κόστος θεραπείας και στο στενό φάσμα δραστηριότητας. Σε βρέφη ηλικίας κάτω των 3 μηνών, η αμπικιλίνη πρέπει να προστίθεται στην εμπειρική θεραπεία για την κάλυψη της πιθανότητας μόλυνσης από είδη *Enterococcus*.

Μια εναλλακτική επιλογή είναι η χρήση κεφαλοσπορινών τρίτης γενιάς, η οποία θα πρέπει να είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με σήψη, μηνιγγίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια ή ιστορικό νεφρικής ή ουρολογικής ανεπάρκειας, προσωπικό ιστορικό ωτοτοξικότητας ή οικογενειακό ιστορικό νευροαισθητικής τοξικότητας στην πλευρά της μητέρας. Ακόμη μια άλλη επιλογή είναι η χρήση κεφαλοσπορινών δεύτερης γενιάς. Ασθενείς με λοίμωξη ή προηγούμενο αποικισμό από βακτήρια που παράγουν ESBL μπορούν να υποβληθούν σε αγωγή με αμινογλυκοσίδες, κατά προτίμηση αμικακίνη, με βάση τα τοπικά πρότυπα αντίστασης και, σε σοβαρές περιπτώσεις, με καρβαπενέμες.

Μόλις γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα της καλλιέργειας, καθοδηγούν την επιλογή των παραγόντων που χρησιμοποιούνται για τη συνέχιση της αντιβιοθεραπείας, είτε ενδοφλέβια είτε από του στόματος. Μετά τη διενέργεια δοκιμής ευαισθησίας, για τα πιθανά αντιβιοτικά, ο κλινικός ιατρός θα επιλέξει αυτούς με την υψηλότερη διείσδυση του νεφρικού παρεγχύματος και των ούρων, χαμηλότερη τοξικότητα, στενότερο φάσμα και που είναι καλύτερα ανεκτά από ασθενείς. Δεν απαιτείται παρακολούθηση της καλλιέργειας ούρων εάν ο ασθενής εμφανίζει ευνοϊκή κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία (Solórzano-Puerto et al., 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ

3.1 Χορτοφαγική διατροφή

Στην προοπτική μελέτη κοόρτης των Chen και συν., (2020), η χορτοφαγική διατροφή (έναντι της μη χορτοφαγικής διατροφής) σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο UTI ιδιαίτερα σε γυναίκες, μη καπνιστές, και κυρίως για τον απλό υποτύπο UTI. Από όσα είναι γνωστά, αυτή ήταν η πρώτη μελέτη που αξιολόγησε τη μελλοντική συσχέτιση μεταξύ μιας χορτοφαγικής διατροφής και της UTI.

Προηγούμενες έρευνες πρότειναν ότι το κρέας - σχετικές ExPECs τροφιμογενών - μπορεί να είναι η κύρια αιτία της μη επιλεγμένη ουρολοιμώξεως και το 50% των επιλεγμένων ουρολοιμώξεων (Flores-Mireles et al., 2015; Vincent et al., 2010; Jakobsen et al., 2010; Manges, 2016). Σύμφωνα με αυτό το εύρημα, βρέθηκε ότι η προστατευτική συσχέτιση μεταξύ χορτοφαγικής διατροφής και κινδύνου UTI ήταν κυρίως σε απλή και όχι περίπλοκη UTI και αυτή η συσχέτιση είναι ανεξάρτητη από ασθένειες και παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν καταστάσεις σε περίπλοκες UTI, όπως υπέρταση (Tedla et al., 2011), διαβήτης (Stapleton, 2002) και υπερλιπιδαιμία (Yu et al., 2013). Αυτό υποδηλώνει ότι η επίδραση της χορτοφαγικής διατροφής δεν διαμεσολαβείται μέσω αυτών των σχετικών ασθενειών. Το τεστ αλληλεπίδρασης έδειξε ότι η χορτοφαγική διατροφή (έναντι της μη χορτοφαγικής διατροφής) συσχετίστηκε με την προστασία μεταξύ της ομάδας που δεν καπνίζει ποτέ, αλλά όχι της ομάδας που καπνίζει (αλληλεπίδραση = 0,029). Είναι πιθανό το κάπνισμα να αντισταθμίσει το όφελος της χορτοφαγικής διατροφής αυξάνοντας την αρτηριακή πίεση (που προδιαθέτουν σε νεφρική ανεπάρκεια) (Virdis et al., 2010), σχηματισμό νεφρικής πέτρας (Tamadon et al., 2013) και καρκίνο του ουροποιητικού συστήματος (Mobley & Baum 2015). Όλα αυτά είναι επίσης οι ασθένειες που προδιαθέτουν σε περίπλοκο UTI.

Τα κύρια παθογόνα στελέχη που προκαλούν UTI είναι τα ExPECs (που αντιστοιχούν σε 65 ~ 75% UTIs), μια ομάδα στελεχών που διαφέρουν από τα εντερικά παθογόνα και φυσιολογικά κοινά *E. coli*. Τα ExPEC εκφράζουν πολλούς χαρακτηριστικούς μολυσματικούς παράγοντες που δεν υπάρχουν σε άλλα στελέχη των μη ExPECs (Anderson et al., 2003). Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι το κρέας, συμπεριλαμβανομένων των πουλερικών και του χοιρινού κρέατος, είναι οι κύριες δεξαμενές για τα ExPECs (Vincent et al., 2010; Jakobsen et al., 2010; Manges, 2016; Blanco et al., 2011). Οι Vincent και συν., (2010), ταυτοποίησαν στελέχη του *E. coli* με τη χρήση O:H ορότυπο και τύπου αλληλουχία (ST) και ανακαλύφθηκε το O25:H4-ST131 και O114: H4-ST117 στελεχών που αποκτήθηκαν από το κοτόπουλο ήταν πολύ παρόμοια με *E. coli* των ασθενών με UTI. Οι Jakobsen και συν., (2010) πραγματοποίησαν τη φυλογενετική ανάλυση με αλυσιδωτή αντίδραση τριπλής πολυμεράσης χρησιμοποιώντας τρεις δείκτες DNA και έδειξαν ότι οι σχετιζόμενες με UTI B2 και D φυλογομάδες βρέθηκαν μεταξύ απομονωμένων από κρέας πουλερικά και χοιρινό. Περαιτέρω, οι φαινοτύποι της αντιμικροβιακής αντοχής του *E. Coli* από κρέας ήταν πολύ παρόμοιοι με τα προϊόντα απομόνωσης

από ασθενείς με UTI. Επιπλέον, η ανάλυση αλληλουχίας των ExPECs έδειξε ότι τα ST10, ST69, ST95, ST117 και ST131 που προκαλούν UTI σχετίζονται με πουλερικά. Οι χορτοφάγοι δεν καταναλώνουν κρέας και, ως εκ τούτου, αποφεύγουν τη λήψη ExPEC που σχετίζονται με τη διατροφή των ζώων.

Πρόσφατες μελέτες ανακάλυψαν ότι τα μικροβιώματα του εντέρου και των κοπράνων ήταν διαφορετικά μεταξύ των χορτοφάγων και των μη χορτοφάγων. Η υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες στη χορτοφαγική διατροφή μπορεί να τροποποιήσει τα εντερικά μικροβιώματα στους ανθρώπους. Οι ίνες μεταβολίζονται από την εντερική αναερόβια μικροχλωρίδα για να παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας, τα οποία μειώνουν το εντερικό pH. Φαίνεται ότι οι χορτοφάγοι είχαν χαμηλότερα συνολικά επίπεδα *E. coli* και *Enterobacteriaceae* spp. και χαμηλότερο pH κοπράνων από ό, τι οι μη χορτοφάγοι, και το χαμηλότερο pH κοπράνων θα μπορούσε να εμποδίσει την ανάπτυξη του *E. coli* και εντεροβακτηριδίων. Οι μετατοπίσεις των μικροβίων του εντέρου και των κοπράνων στους χορτοφάγους μπορεί ενδεχομένως να συμβάλλουν στην προστασία από το UTI (Duda-Chodak et al., 2015; Zimmer et al., 2012; Wong et al., 2018).

Οι χορτοφάγοι καταναλώνουν κυρίως φυτικές τροφές και με συχνότερη κατανάλωση λαχανικών, φρούτων και ξηρών καρπών από ό, τι οι μη χορτοφάγοι στις περισσότερες ομάδες (Orlich et al., 2014; Segovia-Siarpco et al., 2019; Lin et al., 2019). Εν συντομία, οι χορτοφάγοι στην παρούσα μελέτη των Chen και συν., (2020) είχαν προηγουμένως αποδειχθεί ότι έχουν ένα ξεχωριστό συνολικό διατροφικό πρότυπο, με πιο συχνή κατανάλωση ποικίλων λαχανικών, φρούτων, ξηρών καρπών, προϊόντων σόγιας και φασολιών, αποφεύγοντας παράλληλα όλους τους τύπους κρέατος, ψαριού και θαλασσινών, σε σύγκριση με μη χορτοφάγους.

Τα φυτικά τρόφιμα περιέχουν φυτοχημικά, κύριες κατηγορίες, συμπεριλαμβανομένων τερπενοειδών, φαινολικών, αλκαλοειδών, που έχουν αποδειχθεί ότι έχουν αντιβακτηριακή δράση. Μεταξύ των φυτοχημικών, οι φαινολικές ενώσεις σχετίζονται με τις αντιβακτηριακές δραστηριότητες και είναι άφθονα σε λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως, φρούτα και ξηρούς καρπούς, μερικά από τα οποία είχαν αποδειχθεί με αντιμικροβιακό αποτέλεσμα. Το cranberry (*Vaccinium macrocarpon*), ανήκει στην οικογένεια *Ericaceae* και είναι ένα από τα πιο γνωστά φρούτα κατά της UTI, όπως αποδεικνύεται σε πολλές δοκιμές. Εκτός από το cranberry (βακκίνιο), ο φρέσκος χυμός μούρων συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο επανεμφάνισης UTI (λόγος πιθανότητας: 0,66, 95% CI: 0,48-0,92, ανά χυμό 2 dL). Οι προανθοκυανιδίνες (PAC), μέλος των τανινών που ανήκουν σε φαινολικά και βρίσκονται στο βακκίνιο και άλλα φρούτα, μπορεί να προστατεύσουν από τα μικρόβια. Οι PAC αναστέλλουν την προσκόλληση των P-κροσσών *in vitro* μέσω διαμορφωτικών αλλαγών και μείωση των δυνάμεων πρόσφυσης, και αυτό το *in vitro* αποτέλεσμα κατά της προσκόλλησης εξαρτάται από τη δόση. Επιπλέον, η φρουκτόζη που βρίσκεται στα φρούτα μπορεί επίσης να αναστείλει την προσκόλληση

των κροσσών τύπου 1. Αυτές οι συμφύσεις με τη μεσολάβηση των κροσσών είναι το βασικό βήμα για τη μόλυνση (Hisano et al., 2012; Liu et al., 2008; Lee et al., 2010; Riaz & Chopra, 2018; Alshami & Alharbi, 2014; Alshami & Alharbi, 2014).

Εκτός από το ExPEC, in vitro μελέτες έχουν δείξει ότι το βακκίνιο μπορεί να αναστέλλει την προσκόλληση άλλων κοινών παθογόνων UTI συμπεριλαμβανομένων των *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* και *Enterococcus faecalis*. Η κλινική έρευνα προτείνει τη δόση των βακκίνιων ως εξής (Hisano et al., 2012): (1) κοκτέιλ χυμού βακκίνιου 240-300 ml ημερησίως (αποτρέποντας το 50% των υποτροπών των UTI και μείωση της βακτηριουρίας), (2) αποξηραμένο, συμπυκνωμένο εκχύλισμα χυμού 600 έως 1.200 mg ημερησίως χωρισμένο σε δύο ή τρεις ημερήσιες δόσεις ή (3) συνολικά 36 mg δύο φορές την ημέρα. Εκτός από τα βακκίνια, άλλα μούρα και φρούτα, όπως το elderberry (*Sambucus nigra*), το βατόμουρο (*Vaccinium corymbosum*), οι φράουλες (*Fragaria ananassa*), τα κοινά βατόμουρα (*Rubus spp.*), το κόκκινο βατόμουρο (*Rubus idaeus*), το φραγκοστάφυλο (*Ribes nigrum & rubrum*), περιέχουν επίσης φαινολικά και μπορεί να έχουν παρόμοιες ιδιότητες έναντι του *E. coli*.

Ένα άλλο φυτό με μελέτες που δείχνουν επίδραση στην UTI είναι η roselle (*Hibiscus sabdariffa*). Η Roselle, που καταναλώνεται συνήθως με τη μορφή τσαγιού ή μαρμελάδας στην Ταϊβάν, ανήκει στην οικογένεια Malvaceae και είναι πλούσια σε φυτοχημικά φαινολικά, ιδίως ανθοκυανίνες. Οι Alshami και συν., (2014) είχε αποδείξει την αντιμικροβιακή δράση του εκχυλίσματος roselle έναντι των ουροπαθογόνων *E.coli*, *K. pneumoniae* και *Candida albicans* που απομονώθηκαν από επαναλαμβανόμενη λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, αναστέλλοντας την ικανότητα σχηματισμού βιοφίλμ.

Επιπλέον, οι καρποί που καταναλώνονται συνήθως, όπως αμύγδαλο, καρύδια Βραζιλίας, κάσιους, κάστανο, φουντούκι, macadamia, φυστίκι, πεκάν και κουκουνάρι, περιέχουν επίσης μια ποικιλία φυτοχημικών, συμπεριλαμβανομένου του PAC, αν και δεν υπάρχει μελέτη που να αποδεικνύει την αντιβακτηριακή δράση μέχρι στιγμής. Μελέτες σχετικά με φαρμακευτικά φυτά έδειξαν πολλά από αυτά με αντιμικροβιακή δράση ευρέος φάσματος έναντι ουροπαθογόνου *E.coli* και άλλων παθογόνων UTI. Ωστόσο, το στοιχείο που συμβάλλει στο αποτέλεσμα παραμένει να διερευνηθεί. Εν ολίγοις, οι χορτοφαγικές δίαιτες περιλαμβάνουν άφθονα φυτοχημικά, τα οποία μπορεί να περιέχουν αντιμικροβιακές ιδιότητες και να προστατεύουν από την UTI (Alasalvar & Bolling, 2015; Sharma et al., 2009; Elisha et al., 2017).

Τα ExPEC που απομονώνονται από προϊόντα ζωικής τροφής και ασθενείς με UTI είναι πολύ παρόμοια σε ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά πρότυπα και στα προφίλ λοιμογόνου παράγοντα. Η χρήση αντιβιοτικών στη γεωργία των ζώων μπορεί να συμβάλει στην αύξηση της αντοχής σε αντιβιοτικά στους ανθρώπους. Το παρατεταμένο φάσμα β-λακταμάσης (ESBL) και ανθεκτικά στη

φθοροκινολόνη ExPECs, τα περισσότερα από τα οποία διαδίδονται παγκοσμίως μέσω του E.coli, στέλεχος O25:H4-ST131 (αντιστοιχεί στο 78%), είναι ένα σημαντικό πρόβλημα με την αντίσταση στις πενικιλίνες, τις κεφαλοσπορίνες, και φθοροκινολόνες. Επιπλέον, τα ESBL που κωδικοποιούνται σε πλασμίδια συνήθως φέρουν άλλα γονίδια αντοχής στα αντιβιοτικά έναντι αμινογλυκοσίδων, σουλφοναμιδίων και κινολονών, οδηγώντας σε ανθεκτικότητα σε πολλά φάρμακα. Τα υψηλά ποσοστά υποτροπής και η αυξανόμενη αντοχή σε πολλαπλά φάρμακα στα ExPECs καθιστούν δύσκολη τη θεραπεία του UTI με αντιβιοτικά. Ως εκ τούτου, η εναλλακτική μη αντιβιοτική αντιμετώπιση του UTI είναι σημαντική. Το υψηλό φυτοχημικό περιεχόμενο σε μια υγιεινή χορτοφαγική διατροφή μπορεί να παρέχει μια εναλλακτική προφύλαξη και βακτηριοκτόνο δράση έναντι των UTI και το PAC από το βακκίνιο έδειξε επίσης την ιδιότητά της κατά της προσκόλλησης στα πολλαπλά στελέχη του ουροπαθογόνου E. Coli (Singer, 2015; Lazarus et al., 2015; Gupta et al., 2012).

3.2 Βιταμίνες

Τα αποτελέσματα της μελέτης των Sobuti και συν., (2013) δείχνουν ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης E ή A ήταν αποτελεσματικά στη μείωση των ουλών των νεφρών που οφείλονται στην οξεία πυελονεφρίτιδα. Αντίθετα, βρέφη που έλαβαν θεραπεία μόνο με αντιβιοτικά εμφάνισαν υψηλότερο ρυθμό σχηματισμού ουλής. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη νεφρικών ουλών μετά από οξεία πυελονεφρίτιδα είναι υψηλού βαθμού VUR, κενή δυσλειτουργία και υποτροπιάζουσα ουρολοίμωξη.

Σε μια πολυκεντρική μελέτη, η πρόωμη ή η καθυστερημένη χορήγηση αντιβιοτικών αποδείχθηκε ότι δεν επηρέασε τον επιπολασμό του σχηματισμού νεφρικών ουλών σε παιδιά με οξεία πυελονεφρίτιδα (Hewitt et al., 2008). Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερ-σύντηξη λόγω της συσσώρευσης φλεγμονωδών κυττάρων και της επακόλουθης επαναιμάτωσης προκαλεί την παραγωγή ελευθέρων ριζών, εξηγώντας έτσι εν μέρει τη βλάβη των ιστών στην οξεία πυελονεφρίτιδα (Okur et al., 2003). Μια θεωρία που προέκυψε είναι ότι μπορεί να χρειαστεί ένα ανοσοενισχυτικό για να αποφευχθεί ο σχηματισμός νεφρικής ουλής κατά τη στιγμή της φλεγμονής.

Ο ρόλος των βιταμινών, των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και των στεροειδών στη μείωση του σχηματισμού ουλής του φλοιού των νεφρών μετά από οξεία πυελονεφρίτιδα έχει μελετηθεί πειραματικά. Μια πρόωμη μελέτη έδειξε ότι κατά τη στιγμή της οξείας λοίμωξης, υπάρχει εξάντληση της βιταμίνης A και αύξηση του ρυθμού απέκκρισης της νεφρικής ρετινόλης. Σε ένα μοντέλο αρουραίου με UTI, η θεραπεία με βιταμίνη A μειώνει τον κίνδυνο σχηματισμού φλοιώδους ουλής. Χρησιμοποιώντας αυτό το μοντέλο αρουραίου, έχει επίσης αποδειχθεί ότι μετά τον εμβολιασμό βακτηρίων που προκαλούν UTI, η βιταμίνη A μπορεί να αποτρέψει το σχηματισμό νεφρικής ίνωσης ανεξάρτητα από τις οδούς θεραπείας και τους χρόνους συνταγογράφησης και ότι

αυτό το αποτέλεσμα δεν έχει συσχέτιση με το επίπεδο βήτα καροτίνης (Emamghorashi et al., 2010; Sadeghi et al., 2008).

Στη μελέτη τους, οι Ayazi και συν., (2011) χορήγησαν μια θεραπευτική δοσολογία βιταμίνης Α ενδομυϊκά σε 25 παιδιά ηλικίας κάτω των 24 μηνών και διαπίστωσαν υψηλότερο ποσοστό ανωμαλιών στις επαναλαμβανόμενες 99mTc-DMSA σαρώσεις (χωρίς ένεση βιταμίνης Α) μετά από 3 μήνες. Διαπιστώθηκε ότι η διάρκεια των 3 μηνών μετά την UTI δεν είναι επαρκής χρόνος για σχηματισμό ουλής και ότι η επαναλαμβανόμενη σάρωση 99mTc-DMSA πρέπει να καθυστερήσει έως τουλάχιστον 6 μήνες ή περισσότερο για να αξιολογηθεί η εμφάνιση των νεοσχηματισμένων νεφρικών ουλών. Οι Bennette και συν., (2009) ανέφεραν ότι το συμπλήρωμα βιταμίνης Ε μειώνει τον βαθμό φλεγμονής των νεφρών στο μοντέλο της πυελονεφρίτιδας σε αρουραίους. Οι Emamghorashi και συν., (2011) αξιολόγησαν μόνο την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με γενταμυκίνη, τη συγχορήγηση βιταμινών (C και E) με τη γενταμυκίνη και τη θεραπεία με βιταμίνη Α χωρίς χορήγηση αντιβιοτικών σε μοντέλα APN αρουραίων. Η μελέτη τους για τη νεφρική παθολογία μεταξύ αυτών των τριών ομάδων έδειξε ήπιο ή καθόλου σχηματισμό ουλής στις ομάδες που έλαβαν βιταμίνη ανεξάρτητα από τη θεραπεία με αντιβιοτικά, αλλά μέτρια έως σοβαρή ουλή στην ομάδα αντιβιοτικών.

Η επίδραση των αντιοξειδωτικών, συμπεριλαμβανομένης της αλλοπουρινόλης και της βιταμίνης Ε, έχει επίσης αξιολογηθεί στο μοντέλο της οξείας πυελονεφρίτιδας σε αρουραίους. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι οι ομάδες που έλαβαν αγωγή με αντιοξειδωτικό κατά τη φάση οξείας φλεγμονής είχαν χαμηλότερη ίνωση, χαμηλότερο αποπτωτικό δείκτη, και χαμηλότερα επίπεδα του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα-βήτα (Sadeghi et al., 2008).

Μια μελέτη των Haraoka και συν., (2014) δείχνει ότι η θεραπεία με πρεδνιζολόνη κατά τη διάρκεια της φλεγμονής εμποδίζει το σχηματισμό νεφρικών ουλών σε αρουραίους με πυελονεφρίτιδα ακόμη και αν υπάρχει καθυστέρηση στην έναρξη αντιβιοτικής θεραπείας. Η ίδια κλινική εμπειρία σημειώθηκε σε παιδιά με πυελονεφρίτιδα που έλαβαν δεξαμεθαζόνη στην οξεία φάση φλεγμονής: τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 8 στα ούρα (ως δείκτης φλεγμονής) και η ιντερλευκίνη 6 (ως δείκτης ίνωσης) μειώθηκαν σημαντικά εντός 72 ωρών μετά τη ένεση δεξαμεθαζόνης σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία μόνο με αντιβιοτικό (Sharifian et al., 2008).

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει συσχετιστεί με πολλές αρνητικές συνέπειες για την υγεία, όπως αυτοάνοσες ασθένειες και λοιμώξεις (Holick, 2007; Arnson et al., 2007; Adams & Hewison, 2010). Τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών έχουν δείξει την ύπαρξη σύνδεσης μεταξύ της ανεπάρκειας βιταμίνης D και της αυξημένης εμφάνισης πνευμονικής φυματίωσης και αναπνευστικών λοιμώξεων (Nnoaham & Clarke, 2008; Laaksi et al., 2007). Πρόσφατα διαπιστώθηκε μια συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων στον ορό της 25-υδροξυ βιταμίνης D (25 (OH) βιταμίνης D) και του

κινδύνου επαναλαμβανόμενων βακτηριακών λοιμώξεων (Nseir et al., 2011; Nseir et al., 2012; Mahamid et al., 2013).

Οι μηχανισμοί που συνδέουν την ανεπάρκεια βιταμίνης D με την υποτροπιάζουσα UTI είναι άγνωστοι. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες άμυνας του ξενιστή στο ουροποιητικό σύστημα, όπως η πρωτεΐνη Tamm-Horsfall, η λιποκαλίνη και η λακτοφερίνη, οι οποίοι προσφέρουν κάποια προστασία από τη μόλυνση (Raffi et al., 2005). Από τις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος προστατεύουν τα επιθηλιακά κύτταρα που παράγουν καθελιδίνη LL-37, προστατεύοντας από βακτηριακή λοίμωξη (Chromek et al., 2006). Η βιταμίνη D είναι ένας ισχυρός διεγέρτης των αντιμικροβιακών πεπτιδίων, συμπεριλαμβανομένης της καθελιδίνης LL-37 σε φυσική ανοσία (Chun et al., 2008). Πρόσφατα, οι Hertting et al., (2010) παρατήρησαν μια σημαντική αύξηση της καθικισιδίνης σε απόκριση της βιταμίνης D στα δείγματα βιοψίας ουροδόχου κύστης που έχουν μολυνθεί από ουροπαθογόνο *Escherichia coli*. Στους ανθρώπους, η παραγωγή της κατελιδίνης και ορισμένων αμυντικών εξαρτάται από τα επίπεδα της βιταμίνης D, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας μόλυνσης (Wang et al., 2004). Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει τη σημασία της βιταμίνης D για την φυσική ανοσία στην άμυνα κατά των βακτηριακών λοιμώξεων, κυρίως με την αύξηση της ουδετερόφιλης κινητικότητας και της φαγοκυτταρικής λειτουργίας (Bikle, 2008). Αυτοί οι προαναφερθέντες μηχανισμοί θα μπορούσαν να εξηγήσουν γιατί οι γυναίκες με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D ορού είναι επιρρεπείς σε υποτροπιάζουσες UTI (Scholes et al., 2000).

Σε μελέτες περίπτωσης-ελέγχου, οι Scholes et al., (2000) και Hooten (2001) ανέφεραν ότι ένα ιστορικό UTI στη μητέρα σχετίζεται με 2-3 φορές αύξηση του κινδύνου UTI στις κόρες της. Ένα μητρικό ιστορικό UTI υποδηλώνει ότι οι κληρονομικοί παράγοντες μπορεί να είναι σημαντικοί σε ορισμένες περιπτώσεις επαναλαμβανόμενης UTI. Σε αντίθετη περίπτωση, αυτός ο παράγοντας κινδύνου θα μπορούσε να αντανάκλα άλλους κοινούς περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η συμβολή της γενετικής στα UTI έχει συζητηθεί σε πολλές μελέτες. Οι Lundstedt et al., (2007) έδειξαν στην έρευνά τους ότι η ευαισθησία στην οξεία πυελονεφρίτιδα είναι κληρονομική και ότι η χαμηλή έκφραση CXCR1 μπορεί να προδιαθέτει στην οξεία πυελονεφρίτιδα.

Τα γαλακτοβακίλλια είναι τα κυρίαρχα βακτήρια της κολπικής χλωρίδας και διαθέτουν αντιμικροβιακές ιδιότητες που ρυθμίζουν τα ουρογεννητικά μικροβιοτικά. Η ελλιπής θεραπεία και η επανάληψη των ουρογεννητικών λοιμώξεων οδηγεί σε μετατόπιση της τοπικής χλωρίδας από την επικράτηση των γαλακτοβακίλλων σε κολοβακτηριδίων ουροπαθογόνων. Η χρήση προβιοτικών που περιέχουν γαλακτοβακίλλια για την αποκατάσταση της κοινής κολπικής χλωρίδας έχει προταθεί για τη θεραπεία και την προφύλαξη των επαναλαμβανόμενων UTI (Barrons & Tassone, 2008). Πρόσφατα, έγινε μια μετα-ανάλυση σχετικά με τα γαλακτοβακίλλια για την πρόληψη των UTI στις γυναίκες (Grin et al., 2013). Συμπεριλήφθηκαν δεδομένα από 127 ασθενείς σε δύο μελέτες. Τα αποτελέσματα

έδειξαν ότι τα προβιοτικά στελέχη του *Lactobacillus* είναι ασφαλή και αποτελεσματικά στην πρόληψη επαναλαμβανόμενων UTI σε ενήλικες γυναίκες.

Η μελέτη των Mahyar et al., (2018) αποκάλυψε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του ορού 25 (OH) D και της UTI στα παιδιά. Υπάρχουν περιορισμένες μελέτες σχετικά με το ρόλο της βιταμίνης D σε παιδιά με UTI. Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Nseir et al., (2012) σε 93 ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας UTI έδειξε ότι τα επίπεδα 25 (OH) D στον ορό είναι σημαντικά χαμηλότερα από την ομάδα ελέγχου. Αυτοί οι συγγραφείς ανέφεραν ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι ένας παράγοντας κινδύνου για υποτροπιάζουσα UTI. Οι Nielsen et al., (2013) σε μελέτη 50 ασθενών με UTI και 53 υγιείς ανθρώπους (ομάδα ελέγχου) έδειξε ότι υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ του επιπέδου της κατελικιδίνης στα ούρα (LL-37) και της συχνότητας εμφάνισης UTI. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συγκέντρωση του LL-37 στο ουροποιητικό σύστημα και η χαμηλή ευαισθησία στο LL-37 μπορούν να αυξήσουν την πιθανότητα UTI σε μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ των ξενιστών και των παθογόνων.

Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Kwon et al., (2015) σε 410 ασθενείς έδειξαν ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για UTI μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, ο γιατρός μπορεί να προβλέψει την επίπτωση μολυσματικών επιπλοκών μετά από μεταμόσχευση νεφρού μετρώντας το επίπεδο D στον ορό 25 (OH). Πρότειναν ότι ο αντιβακτηριακός ρόλος της βιταμίνης D σχετίζεται με την παραγωγή αντιβακτηριακών πεπτιδίων όπως η καθελικιδίνη στη διαμόρφωση, η β-αμινοσίνη στην παραγωγή κυτοκινών και την καταστολή της φλεγμονής. Επίσης, η μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Tekin et al., (2015) σε 82 παιδιά από 2-18 ετών με UTI έδειξε ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι παράγοντας κινδύνου για UTI. Επιπλέον, οι Yang et al., (2016) μελέτη σε 132 βρέφη μεταξύ 1 έως 12 μηνών με πρώτο UTI και 106 υγιή βρέφη (ομάδα ελέγχου) έδειξαν ότι τα επίπεδα του ορού 25 (OH) D στην ομάδα περιπτώσεων ήταν σημαντικά χαμηλότερα από την ομάδα ελέγχου. Έδειξαν ότι η συχνότητα εμφάνισης UTI στην ομάδα που έλαβε συμπλήρωμα βιταμίνης D ήταν μικρότερη από την άλλη ομάδα. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος UTI είναι υψηλός σε παιδιά με ανεπάρκεια βιταμίνης D.

Μια άλλη μελέτη που διεξήχθη σε 36 παιδιά με UTI και 38 υγιή παιδιά έδειξε ότι τα παιδιά με ανεπάρκεια βιταμίνης D δεν είναι σε θέση να αυξήσουν τα επίπεδα της καθελικιδίνης στα ούρα κατά τη διάρκεια της UTI. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βιταμίνη D μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση UTI χρησιμοποιώντας αυξανόμενο μηχανισμό επιπέδων καθελικιδίνης στα ούρα (Onunc et al., 2016). Αναφέρθηκε ότι η καθελικιδίνη διέγειρε την παραγωγή χημειοκινών και κυτοκινών από διαφορετικά κύτταρα και παρείχε την ακεραιότητα του ουροποιητικού συστήματος (Liu et al., 2006; Wang et al., 2004; Cantorna et al., 2008; White, 2010; Chromek et al., 2006; Lai & Gallo, 2009).

Πιστεύεται ότι όταν υπάρχει ανεπάρκεια βιταμίνης D, τα μακροφάγα μολυσμένα με βακτηριακούς παράγοντες (όπως αρνητικά κατά gram βακτήρια) δεν είναι ικανά να παράγουν επαρκή αντιβακτηριακά πεπτιδία. Η αποτυχία παραγωγής αυτών των πεπτιδίων προδιαθέτει τον άνθρωπο σε UTI και επίσης αυξάνει τη σοβαρότητα της νόσου (Zasloff, 2007; White, 2008).

Σε αντίθεση με τις προαναφερθείσες μελέτες, η μελέτη των Katikaneni et al., (2009) που διεξήχθη σε 315 βρέφη κάτω των 3 μηνών έχει δείξει ότι η συμπλήρωση βιταμίνης D αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης UTI στα βρέφη που τρέφονται με γάλα έως και 76%. Αυτοί οι συγγραφείς πρότειναν ότι η χορήγηση βιταμίνης D σε βρέφη ηλικίας 0–3 μηνών πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Στη μελέτη των (Mahyar et al., 2018) το μέσο επίπεδο ορού 25 (OH) D σε παιδιά με UTI ήταν σημαντικά υψηλότερο από τα υγιή παιδιά. Με βάση την εξάλειψη των συγχύσεων μεταβλητών στη μελέτη αυτή και τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τους Katikaneni et al., (2009), τίθεται το ερώτημα αυτό: πώς η χορήγηση βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε UTI; Πιστεύεται ότι η συμπλήρωση της βιταμίνης D μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο UTI με διάφορους μηχανισμούς. Η δημιουργία ελαφράς νεφροκαλκίνωσης λόγω της χορήγησης βιταμίνης D είναι ένας από αυτούς τους μηχανισμούς. Η νεφροκαλκίνωση είναι ένα εξαιρετικό πλαίσιο για την ανάπτυξη βακτηρίων. Το 25 (OH) D είναι ένας ανοσοδιαμορφωτής που έχει την τάση να μειώνει τις ανοσοαποκρίσεις (Deluca & Cantorna, 2001). Δεδομένου ότι η μετατροπή της 25 (OH) D σε 1, 25-διυδροξυ βιταμίνη D πραγματοποιείται τοπικά πάνω από τη μολυσμένη περιοχή, η συνταγή βιταμίνης D οδηγεί σε υψηλή παραγωγή 25 (OH) D. Αυτό το φαινόμενο οδηγεί σε μεγαλύτερη αναστολή του ανοσοποιητικού συστήματος και επίσης σε αυξημένο κίνδυνο και επιδείνωση της UTI.

3.3 Νερό

Δεδομένου ότι ο ρυθμός ροής των ούρων εξαρτάται γενικά από την ποσότητα κατανάλωσης νερού, στη θεραπεία και την προφύλαξη από λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, πάντοτε υποστηριζόταν η αναγκαστική πρόσληψη υγρών. Μια διούρηση νερού χρησιμεύει για να «ξεπλύνει» το ουροποιητικό σύστημα από μολυσματικούς οργανισμούς και η συχνή ακύρωση μειώνει τον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων στην ουροδόχο κύστη. Με βάση τα εμπειρικά δεδομένα και την προσωπική εμπειρία, πολλοί νεφρολόγοι και ουρολόγοι συνιστούν υψηλή πρόσληψη υγρών για την πρόληψη των UTI. Επί του παρόντος, ωστόσο, τα στοιχεία για οποιαδήποτε σχέση μεταξύ UTI και κατανάλωσης νερού είναι αντιφατικά (Lotan et al., 2013; Betz, 2003). Δεν συνιστάται πλύση της ουροδόχου κύστης ή του καθετήρα με φυσιολογικό ορό που χρησιμοποιείται καθημερινά για τη μείωση ή την εξάλειψη των βακτηριδίων που σχετίζονται με τον καθετήρα και των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος που σχετίζονται με τον καθετήρα σε ασθενείς με εγκατεστημένους

καθετήρες, οι οποίες αμφισβητούν επίσης τον παραδοσιακό πρωτότυπο ρόλο της «επίδρασης της έκλυσης σε UTI (Hooton, 2010).

Καθώς οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποίησαν ένα ερωτηματολόγιο για την εκτίμηση της πρόσληψης υγρών, μία εξήγηση για τις διαφορές στα αποτελέσματα μπορεί να είναι η αβεβαιότητα σχετικά με τις ακριβείς ποσότητες πρόσληψης υγρών ανά ημέρα. Στην πραγματικότητα, οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποίησαν ένα ερωτηματολόγιο για την εκτίμηση της πρόσληψης υγρών. Υποδεικνύεται ότι στα ερωτηματολόγια, τα επίπεδα κατανάλωσης υγρών υποτιμήθηκαν με συνέπεια (Bonkat et al., 2017). Για να διερευνηθεί εάν η αυξημένη πρόσληψη νερού διευκολύνει τη θεραπεία των UTI και του μηχανισμού που εμπλέκεται, χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο ουροδόχου κύστης για τον ακριβή έλεγχο της σύνθεσης των ούρων και της ταχύτητας ροής των ούρων. Διαπιστώθηκε ότι η ανάπτυξη βακτηριδίων καθυστέρησε σημαντικά στα αραιωμένα ούρα που προκλήθηκαν από την αυξημένη πρόσληψη υγρών με τρόπο που εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Ωστόσο, φάνηκε ότι το αποτέλεσμα της πλύσης είχε μικρή επίδραση στην ανάπτυξη βακτηρίων.

Η οσμωτικότητα των ούρων στους ανθρώπους μπορεί να κυμαίνεται από περίπου 50–1200 mOsmol / kg, ανάλογα κυρίως με την κατανάλωση νερού. Σε μια μελέτη η οσμωτικότητα των τεχνητών ούρων διαβάθμισης συγκέντρωσης 0,5 φορές, μονής και 1,5 φορές είναι περίπου 390, 780 και 1170 mOsmol / kg, αντίστοιχα. Προφανώς, η τεχνητή οσμωτικότητα ούρων σε αυτή τη μελέτη είναι κλινικά σημαντική. Δεν υπήρξε βακτηριακή ανάπτυξη στην ομάδα ούρων διπλής συγκέντρωσης με την οσμωτικότητα κοντά στα 1500 mOsmol / kg, ενώ σπάνια υπερβαίνει τα 1200 mOsmol / kg στα ανθρώπινα ούρα. Αυτό είναι σύμφωνο με τα ευρήματα των πολύ συμπυκνωμένων ούρων (1000-2000 mOsmol / kg) σε ζώα που εμφανίζουν προστατευτική επίδραση από UTI (Bonkat et al., 2017).

Όπως είναι γνωστό, τα βακτήρια μολύνουν τις ουροφόρους οδούς που τρέφονταν με τα μεταβολικά απόβλητα στα ούρα. Και, φαίνεται λογικό ότι η αύξηση της πρόσληψης υγρών θα οδηγούσε σε γρήγορη αραιώση των μεταβολιτών των ούρων, με άλλα λόγια, καθιστώντας το μέσο καλλιέργειας λιγότερο θρεπτικό. Αυτή είναι υπόθεση που μπορεί να χρησιμεύσει ως σημαντική εξήγηση για τον πιθανό ρόλο της πρόσληψης υγρών σε UTI. Αυτά τα αποτελέσματα εμπνέουν την πιθανότητα πρόληψης και θεραπείας της ουρολοίμωξης από αλλοίωση των συστατικών των ούρων που προκαλούνται από διατροφικές παρεμβάσεις. Στην καθημερινή κλινική πρακτική, σε κάποιο βαθμό, ο κανονισμός για τη σύνθεση ούρων για UTIs έχει γίνει μερικώς αποδεκτός. Για παράδειγμα, καθώς η υψηλή γλυκοζουρία έχει πρωταρχική ευθύνη για UTI σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, μια σημαντική επικουρική θεραπεία για αυτούς τους ασθενείς είναι ο γλυκαιμικός έλεγχος, μειώνοντας έτσι το επίπεδο γλυκοζουρίας. Επιπλέον, υπήρχαν κάποιες ενδείξεις ότι η κατανάλωση χυμού βακκίνιου μπορεί να μειώσει τον αριθμό των συμπτωματικών UTI από την προσαρμογή ορισμένων

συνθέσεων στα ούρα. Και η EAU (Ευρωπαϊκή Ένωση Ουρολογίας) συνέστησε την καθημερινή κατανάλωση προϊόντων των βακκίνιων για απλή προφύλαξη από UTI (Bonkat et al., 2017).

Τα αποτελέσματα δείχνουν έντονα ότι η αυξημένη κατανάλωση νερού σχετίζεται με ευεργετικά αποτελέσματα για την προφύλαξη και τη θεραπεία της UTI, και η επίδραση αραίωσης της διατροφής των βακτηρίων στα ούρα συμμετέχει τουλάχιστον εν μέρει σε αυτήν τη διαδικασία, παρά το αποτέλεσμα της πλύσης. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν την πιθανότητα πρόληψης και θεραπείας UTI με αλλοίωση των συστατικών των ούρων που προκαλείται από διατροφικές παρεμβάσεις.

3.4 Μέταλλα και ιχνοστοιχεία

Η μελέτη των Mahyar et al., (2015) έδειξε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου ψευδαργύρου στον ορό του αίματος και της οξείας πυελονεφρίτιδας. Μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ανθρώπους και ζώα έδειξαν ότι η έλλειψη ψευδαργύρου εμφανίζεται λίγο μετά την μόλυνση ή μετά από ένεση βακτηριακής ενδοτοξίνης. Αυτές οι μεταβολικές αντιδράσεις κατά των μολυσματικών ονομάζονται αποκρίσεις οξείας φάσης. Η φάση οξείας απόκρισης προκαλείται από κυτοκίνες όπως ιντερλευκίνη-1 β και TNF α. Η έλλειψη ψευδαργύρου μπορεί να σχετίζεται με την ανακατανομή του ψευδαργύρου από τον ορό σε άλλους ιστούς, με αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής της μεταλλοθειονίνης στο ήπαρ. Η μεταλλοθειονίνη είναι μια πρωτεΐνη που μεταφέρει ψευδάργυρο στο ήπαρ (Kassu et al., 2006).

Η μελέτη ανάλυσης των Mahyar et al., (2015) έδειξε ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ επιπέδου ψευδαργύρου στον ορό του αίματος με φλεγμονώδεις δείκτες, σοβαρότητας οξείας πυελονεφρίτιδας, αιτιολογικού οργανισμού και διάρκειας της νόσου. Από την άλλη πλευρά, οφείλεται για την εξάλειψη των γνωστών παραγόντων κινδύνου της UTI (π.χ., κυστεοειδής παλινδρόμηση, ανωμαλία ή απόφραξη ουροποιητικής οδού, κολπική πρόσφυση, δυσκοιλιότητα κλπ.), και συνεπώς η ανεπάρκεια ψευδαργύρου μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για οξεία πυελονεφρίτιδα.

Ο ψευδάργυρος είναι ένα από τα σημαντικότερα στοιχεία στο ανθρώπινο σώμα. Αυτό το στοιχείο είναι απαραίτητος δομικός σχηματισμός για τη λειτουργία αρκετών μακρομορίων και άνω των 200 ενζύμων, τα περισσότερα από τα οποία συμβάλλουν στην ανοσολογική διεργασία (Tapiero et al., 2003). Βλάπτοντας την επιθηλιακή γραμμή της άμυνας, μειώνοντας την αντιοξειδωτική δραστηριότητα και προκαλώντας γήρανση της λειτουργικότητας του ανοσοποιητικού συστήματος, η επάρκεια αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών ασθενειών όπως η φυματίωση (Caulfield et al., 2004; Cuevas & Koyanagi, 2005; Walker & Black, 2004). Ορισμένες μελέτες έχουν επισημάνει το ρόλο του ψευδαργύρου στην πρόληψη και θεραπεία βακτηριακών παθήσεων (Nenni et al., 2013; Faiz et al., 2011).

Η μεθαναμίνη υδρολύεται σε αμμωνία και φορμαλδεΰδη όταν βρίσκεται σε όξινα ούρα, τα οποία δρουν ως βακτηριοκτόνο σε ορισμένα στελέχη βακτηρίων. Είναι καλά ανεκτές και έχουν ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως γαστρεντερικές διαταραχές, εξανθήματα, ανορεξία και στοματίτιδα. Αυτά τα χαρακτηριστικά το καθιστούν ελκυστικό παράγοντα για επαναλαμβανόμενη προφύλαξη από UTI. Ορισμένες μικρές μελέτες έχουν συγκρίνει την ιππουρική μεθαναμίνη με το εικονικό φάρμακο σε υγιείς γυναίκες πριν και μετά την εμμηνόπαυση. Αν και τα στοιχεία είναι αδύναμα, προτείνουν ότι η ιππουρική μεθαναμίνη μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική στη μείωση των υποτροπών στους 12 μήνες. Μια ανασκόπηση σχετικά με τη χρήση της ιππουρικής μεθαναμίνης κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η βραχυπρόθεσμη χρήση είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των υποτροπιάζοντων ουρολοιμώξεων σε γυναίκες χωρίς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος ή νευροπαθητική ουροδόχο κύστη (Aydin et al., 2015).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

4.1 Προβιοτικά

Σχέση μεταξύ αντιβιοτικών και προβιοτικών

Οι γαλακτοβακίλλοι μπορούν να αποτρέψουν την προσκόλληση, την ανάπτυξη και τον αποικισμό των ουροπαθογόνων βακτηρίων (Hanson et al., 2016). Έχει αποδειχθεί ότι υγιείς μικροβιακοί πληθυσμοί ειδών *Lactobacillus* έχουν ισχυρή ανασταλτική επίδραση στο *E. coli* (Beerepoot et al., 2013). Οι μολύνσεις που αντιμετωπίζονται με χρήση αντιβιοτικών μειώνουν την κατάχρηση ναρκωτικών, οδηγώντας σε αντίσταση στα φάρμακα και καθιστούν το φυσικό εμπόδιο του ουροποιητικού συστήματος εύλωτο σε λοιμώξεις (Ghartey et al., 2014; Fakagas et al., 2006; Constantini et al., 2017).

Οι Stewardson et al., (2015) συνέκριναν τις θεραπείες σιπροφλοξασίνης και νιτροφουραντοΐνης στη μελέτη τους και διαπίστωσαν ότι η ομάδα σιπροφλοξασίνης είχε σημαντική επίδραση στο εντερικό μικρόβιο που περιέχει κυρίως υγιή *Lactobacillus* spp. Στην ομάδα της νιτροφουραντοΐνης, η δομή των μικροβίων έδειξε σχετικά χαμηλότερο βαθμό μεταβολών.

Οι Modena et al., (2017) διερεύνησε την επίδραση της χρήσης προφυλακτικών αντιβιοτικών στο UM. Τα UM της θεραπείας με προφυλακτική τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη και η υγιής ομάδα ελέγχου συγκρίθηκαν και αποδείχθηκε ότι ο αριθμός των παθογόνων ειδών στην ομάδα αντιβιοτικών αυξήθηκε σημαντικά, ενώ οι μικροβιακές διαφορές μειώθηκαν σε σχέση με την υγιή ομάδα ελέγχου. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την ανάγκη απόδειξης ευαισθησίας, επιλέγοντας βέλτιστα προληπτικά σχήματα και προτείνουμε ότι η προβιοτική προφύλαξη μπορεί να εξεταστεί πιο αποτελεσματικά.

Αν και οι προτάσεις για τη χρήση μόνο προβιοτικών στην προφύλαξη του υποτροπιάζοντος UTI είναι περιορισμένες, πιστεύεται ότι τα προβιοτικά μπορεί να είναι αποτελεσματικά όταν αποτελούν μέρος μιας εναλλακτικής θεραπείας ή θεραπείας πολλαπλών φαρμάκων και προφύλαξης ουρογεννητικών λοιμώξεων (Hiergeist & Gessner, 2017). Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα είναι ότι δεν παρατηρούνται σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε καμία από τις προβιοτικές εφαρμογές.

Όταν θεωρείται μέρος πολλαπλής θεραπείας, τα αντιβιοτικά και η προβιοτική θεραπεία πρέπει να διαρκούν 2-4 ώρες για να αποφευχθεί βλάβη σε βιώσιμους μικροοργανισμούς στο γαστρεντερικό σωλήνα.

UTI και προβιοτικά

Τα περισσότερα από τα υποτροπιάζοντα UTI στις γυναίκες εμφανίζονται παρουσία ουροπαθογόνου *E.coli*. Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία αυτών των λοιμώξεων μειώνουν τον

αριθμό των γαλακτοβακίλλων στο ουροποιητικό σύστημα και μπορεί να προκαλέσουν αντοχή στα αντιβιοτικά την επόμενη περίοδο και να καταστρέψουν το υπάρχον φυσικό φράγμα του ουροποιητικού συστήματος που σχηματίζεται κατά των λοιμώξεων.

Στη μελέτη τους, οι Zuccotti et al., (2008) δήλωσαν ότι τα προβιοτικά θα μπορούσαν να είναι μια καλή εναλλακτική λύση στη θεραπεία με αντιβιοτικά λόγω της ικανότητάς τους να συνδέονται με τα ουροεπιθηλιακά κύτταρα και να αναστέλλουν την παθογόνο ανάπτυξη και την έκκριση βιο-επιφανειοδραστικού. Οι ίδιοι ερευνητές τόνισαν ότι η στοματική θεραπεία με *Lactobacillus* μπορεί να αποικίσει αυτά τα βακτήρια στον ουροποιητικό σωλήνα μετά από εντερικό αποικισμό.

Η ιδέα της από του στόματος προβιοτικής εφαρμογής βασίζεται στη γνώση ότι τα παθογόνα που προκαλούν τις περισσότερες από τις ουρογεννητικές λοιμώξεις εξελίσσονται από το ορθό στην περινεϊκή περιοχή και στη συνέχεια στον κόλπο και στο μεσεντέριο. Εάν τα παθογόνα βακτήρια μπορούν να το επιτύχουν, τότε γιατί ο *Lactobacillus*, ένα σημαντικό συστατικό του κολπικού αποικισμού, δεν μπορεί να το κάνει; Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η στοματική χορήγηση του *Lactobacillus* μπορεί να αποδείξει τα αποτελέσματά της μετά την επίτευξη του κόλπου (Reid et al., 2001; Reid et al., 2001; Morelli et al., 2004). Σε αυτές τις μελέτες, προβιοτικά καψάκια που περιείχαν *L. rhamnosus* και *L. fermentes* χορηγήθηκαν από το στόμα σε δόση 10⁹ CFU μία ή δύο φορές την ημέρα. Σε αυτές τις μελέτες οι συγγραφείς ανέφεραν ότι τα προβιοτικά καψάκια που χορηγούνται από το στόμα μπορεί να ρυθμίσουν την κολπική χλωρίδα και μπορεί να είναι αποτελεσματικά σε υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Τονίστηκε επίσης ότι τα προβιοτικά από το στόμα μπορεί να είναι πιο άνετα για τους ασθενείς από ό, τι για τη κολπική χορήγηση και ότι η συμμόρφωση των ασθενών με τη θεραπεία μπορεί να είναι καλύτερη.

Πρόληψη των UTI στις γυναίκες

Δημοσιεύθηκε μια μετα-ανάλυση για την εφαρμογή του *Lactobacillus* (Grin et al., 2013). Συνολικά αξιολογήθηκαν 294 ασθενείς από 5 δημοσιευμένες μελέτες και ως αποτέλεσμα η προβιοτική αλυσίδα *Lactobacillus* που χορηγήθηκε κολπικά αποδείχθηκε ασφαλής και αποτελεσματική στην πρόληψη επαναλαμβανόμενων UTI σε ενήλικες γυναίκες. Στην ανάλυση, αναφέρθηκε ότι οι ωσθήκες που περιέχουν συνδυασμούς *L. crispatus* CTV-05 ή *L. rhamnosus* GR-1 και *L. fermentum* B-54 ήταν οι πιο αποτελεσματικές μέθοδοι και ότι χρειάστηκε μεγαλύτερος αριθμός τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για αξιολόγηση των στοματικών προβιοτικών θεραπειών.

Οι Abad και Safdar, εξέτασαν 25 κλινικές δοκιμές σε συστηματική ανασκόπηση που δημοσίευσαν το 2009 και διερεύνησαν την παρουσία προβιοτικών που περιέχουν *Lactobacillus* στην πρόληψη και θεραπεία ουρογεννητικών λοιμώξεων. Σε διαφορετικές μελέτες όπου εφαρμόστηκαν κολπικές και

στοματικές χορηγήσεις, βρέθηκε ότι οι χρόνοι εφαρμογής επεκτάθηκαν από 4 ημέρες σε 19 μήνες και η ποσότητα του *Lactobacillus* στα παρασκευάσματα που χρησιμοποιήθηκαν δεν ήταν μικρότερη από 10^6 / mL. Οι παρενέργειες που οφείλονται στην προφύλαξη του *Lactobacillus* διερευνήθηκαν σε 7 από τις μελέτες που μελετήθηκαν και καμία ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε σε 4 από αυτές και στις υπόλοιπες 3 μελέτες ήπιος πονοκέφαλος και παρατηρήθηκε αυξημένη όρεξη ή πυρετός. Συμπερασματικά, βρήκαν ενδείξεις ότι τα είδη *Lactobacillus* (ιδιαίτερα *L. rhamnosus* GR-1 και *L. reuteri*) μπορεί να είναι χρήσιμα στην πρόληψη και θεραπεία επαναλαμβανόμενων UTI. Αναφέρεται επίσης ότι απαιτούνται πρόσθετες μελέτες για να προσδιοριστεί με σαφήνεια η βέλτιστη δόση και διάρκεια εφαρμογής.

Πρόσφατα, έχουν δημοσιευτεί δύο διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που διερευνούν τις επιδράσεις των προβιοτικών στην αναστολή των υποτροπιάζοντων UTI (Stapleton et al., 2011; Beerepoot et al., 2012). Σε μια διπλή τυφλή μελέτη, οι Beerepoot et al., (2012) απέδειξε ότι η συμπλήρωση με 480 mg *L. rhamnosus* GR-1 και *L. reuteri* RC-14 βοήθησε σημαντικά, αν και μείωσε πλήρως τον μέσο αριθμό υποτροπών σε ασθενείς με απλή UTI σε σχέση με τον έλεγχο. Επιπλέον, η αντοχή στα αντιβιοτικά μειώθηκε σημαντικά στην προβιοτική ομάδα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Σε μια πρόσφατη διπλής-τυφλής, ελεγχόμενης μελέτης με εικονικό φάρμακο φάσης 2 των Stapleton et al., (2011) διερευνήθηκαν 100 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που είχαν υποστεί κυστίτιδα τουλάχιστον μία φορά τους τελευταίους 12 μήνες. Αυτοί οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, και για 10 εβδομάδες, μετά από ένα επεισόδιο κυστίτιδας, χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο σε 48 ασθενείς και άλλοι 48 ασθενείς έλαβαν ενδοκοιλιακά προβιοτικά (*Lactin-V*) που περιείχαν *Lactobacillus crispatus* (10^8 CFUs / mL). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η συχνότητα επαναλαμβανόμενων UTI σε ασθενείς που έλαβαν ενδοκοιλιακή θεραπεία με *Lactobacillus* μειώθηκε σημαντικά σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Σχέση μεταξύ προεμμηνοπαυσιακής UTI και προβιοτικών

Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με την προβιοτική εφαρμογή σε υποτροπιάζουσα UTI στη βιβλιογραφία έχουν πραγματοποιηθεί σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Στην πραγματικότητα, οι παράγοντες κινδύνου στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι διαφορετικοί από εκείνους των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την πρόσφατη σεξουαλική επαφή, τη χρήση σπειροειδούς ή σπέρματος που περιέχει προφυλακτικό, το ιστορικό UTI και την πρόσφατη χρήση αντιβιοτικών. Σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση, αναφέρθηκε ότι η συχνή σεξουαλική επαφή είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για UTI. Άλλοι παράγοντες κινδύνου μπορούν να περιγραφούν ως παράγοντες που προκαλούν κολπικό αποικισμό των ουροπαθογόνων και

μείωση του αριθμού των γαλακτοβακίλλων που διέρχονται από αύξουσα οδό στο ουροποιητικό σύστημα.

Αν και αρκετός αριθμός μελετών σχετικά με την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών εφαρμογών που περιέχουν ειδικά *Lactobacillus* spp. σε UTI που αναπτύχθηκαν ως αποτέλεσμα αλλαγών στην ισορροπία της κολπικής χλωρίδας σε σεξουαλικά ενεργές γυναίκες έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία, μελέτες με μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν φαίνεται να βρίσκονται σε ικανοποιητικό επίπεδο (Akgul & Karakan, 2018).

Δόση και συνθέσεις προβιοτικών

Σε βιβλιογραφικές μελέτες σχετικά με την προβιοτική χρήση σε UTI, η διάρκεια της προβιοτικής χρήσης κυμαίνεται από 5 ημέρες έως 12 μήνες και οι δόσεις κυμαίνονται μεταξύ 10⁴-4 CFU και 10¹⁰-10¹⁰ CFU. Χρησιμοποιούνται στοματικά, κολπικά και υγρά σκευάσματα (Falagas et al., 2006).

Στο UTI έχει δημοσιευτεί η χρήση μονο- και συνδυαστικών θεραπειών με προβιοτικά. Αυτοί οι συνδυασμοί έχουν εφαρμοστεί με διαφορετικά στελέχη μικροοργανισμών και διαφορετικές οδούς χορήγησης (κολπικός, στοματικός) και έχουν αναφερθεί αποτελεσματικά αποτελέσματα. Σε μια πρόσφατη μελέτη προοπτικών, οι Montorsi et al., (2016) χορηγήθηκε συνδυασμός 120 mg cranberry, 10⁹ / CFU *L. rhamnosus* SGL 06 και 75 mg βιταμίνης C για 3 μήνες σε γυναίκες ασθενείς με υποτροπιάζουσα UTI. Στον έλεγχο του 3ου και 6ου μήνα, τα ποσοστά απόκρισης στη θεραπεία ήταν 72,2% και 61,1%, αντίστοιχα. Οι ερευνητές σημείωσαν ότι ο συνδυασμός ήταν καλά ανεκτός και αποτελεσματικός.

4.2 Cranberries (Βακκίνιο)

Τα cranberries έχουν συνδεθεί ιστορικά με την υγεία της ουροφόρου οδού, ιδίως μεταξύ των γυναικών με UTI (Raz et al., 2004; Guay, 2009; Rerez-Lopez, 2009). Αποτελέσματα από διάφορες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα βακκίνια μπορεί να μειώσουν τις UTI σε υγιείς γυναίκες (Guay, 2009; Vasileiou et al., 2013; Caljouw et al., 2014; Stapleton et al., 2012; Takahashi et al., 2013). Επιπλέον, in vitro και ex vivo έρευνα έχει δείξει ότι οι ενώσεις που προέρχονται από βακκίνια όπως οι προανθοκυανιδίνες τύπου A και άλλες πολυφαινόλες μπορεί να επηρεάσουν την προσκόλληση βακτηρίων (συμπεριλαμβανομένης της ανθεκτικής σε φάρμακα *Escherichia coli*) στα επιθηλιακά κύτταρα του ουροποιητικού συστήματος, εξασθενούν την ανάπτυξη των δεξαμενών ουροπαθογόνου (δηλαδή, στο γαστρεντερικό σωλήνα και ενδοκυτταρικούς λοβούς εντός του ουροθηλίου), και καταστέλλουν φλεγμονώδεις καταρράκτες (Vasileiou et al., 2013; Gupta et al., 2012; Blumberg et al., 2013). Αυτές οι παρατηρήσεις έδειξαν ότι τα βακκίνια μπορεί να προσφέρουν μια επιλογή προφύλαξης σε ορισμένους πληθυσμούς.

Τα βακκίνια και τα UTI έχουν αξιολογηθεί σε συστηματικές αναλύσεις και μετα-αναλύσεις βάσει αποδεικτικών στοιχείων, αλλά αντί να παρέχουν σαφήνεια στην αποτελεσματικότητα του βακκίνιου για την πρόληψη των UTI, αυτές οι συστηματικές αναθεωρήσεις οδήγησαν σε αντιφατικά συμπεράσματα. Συγκεκριμένα, μια μετα-ανάλυση από τον Wang et al., που δημοσιεύθηκε το 2012 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα προϊόντα των βακκίνιων συσχετίστηκαν με προστατευτικά αποτελέσματα έναντι UTI (RR: 0,62, 95% CI: 0,49, 0,80), ιδιαίτερα για γυναίκες με UTIs (RR: 0,53, 95) % CI: 0,33, 0,83). Αντίθετα, μια μετα-ανάλυση από τους Jepson et al., που δημοσιεύθηκε επίσης το 2012, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο χυμός cranberry είναι λιγότερο αποτελεσματικός από ό, τι αναφέρεται στο παρελθόν και δεν μπορεί προς το παρόν να συνιστάται για την πρόληψη των ουρολοιμώξεων.

Θεωρητικά, η μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές εξετάζει τη συνοχή των δεδομένων μεταξύ των μελετών και θεωρείται το ισχυρότερο επίπεδο απόδειξης που καθοδηγεί τις σχετικές αποφάσεις πρακτικής (Melnyk, 2004). Όταν αποκλίνουν συμπεράσματα από μετα-αναλύσεις μιας παρόμοιας ομάδας αρχικών δοκιμών, καθίσταται μια πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς και τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής να κάνουν τις πιο κατάλληλες ή σχετικές συστάσεις προς το κοινό και τους ιατρούς.

4.3 Βιταμίνες

Η βιταμίνη D είναι ένας σημαντικός ανοσοδιαμορφωτής και είναι γνωστό ότι παρέχει άμυνα κατά της ξένης εισβολής, η οποία είναι αποτέλεσμα έκφρασης του υποδοχέα βιταμίνης D σε όλο το σύστημα. Η βιταμίνη D αναφέρεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στις μολυσματικές ασθένειες και παρέχει προστατευτικά αποτελέσματα έναντι ανθεκτικών στα φάρμακα ξενιστών (Lang & Aspinall, 2017).

Μελέτες που διεξήχθησαν τα τελευταία χρόνια δεν έδειξαν στοιχεία για τη συσχέτιση μεταξύ ανεπάρκειας βιταμίνης D και αυξημένου κινδύνου μόλυνσης (Malcolm et al., 2015). Εκτός από το ρόλο της βιταμίνης D στην υγεία των οστών, η βιταμίνη D είναι ένας σημαντικός παράγοντας στο αποτελεσματικό ανοσοποιητικό σύστημα και στην αντιμικροβιακή δραστηριότητα (Sassi et al., 2018). Ένα ζήτημα που εξετάστηκε σοβαρά πρόσφατα είναι η αντίσταση των μικροοργανισμών στα κοινά αντιβιοτικά, η οποία φαίνεται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την υγεία και τη θεραπεία της κοινότητας (Shalaby et al., 2018).

Οι Shalaby et al., (2018) έδειξαν σημαντική σχέση μεταξύ της UTI και της ανεπάρκειας βιταμίνης D. Η μελέτη τους διαπίστωσε επίσης ότι υπήρχε μια σημαντική σχέση μεταξύ του επιπέδου της βιταμίνης D στον ορό στην κάτω ουροποιητική οδό και στην άνω UTI. Σε μια μετα-ανάλυση, οι Deng et al., (2019) ανέφεραν ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D σχετίζεται με UTI στα παιδιά, με αναλογία

πιθανότητας 3,01. Οι Tekin et al., (2015) έδειξαν ότι τα επίπεδα βιταμίνης D <20 ng / mL σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο UTI, με αναλογία πιθανότητας 3,503. Επιπλέον, η μείωση των επιπέδων βιταμίνης D είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες από τους άνδρες ασθενείς. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D χαρακτηρίζεται επίσης από UTI σε παραλήπτες νεφρικού μοσχεύματος, σε σύγκριση με τους αποδέκτες νεφρικής μεταμόσχευσης με φυσιολογική βιταμίνη D. Ο αντιμικροβιακός ρόλος της βιταμίνης D ρυθμίζει την παραγωγή καθελικιδίνης (LL-37) και β-defensin έναντι UTI (Young et al., 2015). Οι Yang et al., (2016) έδειξε ότι η συμπλήρωση βιταμίνης D μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο UTI σε παιδιά ηλικίας 1 έως 12 μηνών.

Λόγω της σημασίας του LL-37 ως αντιμικροβιακού πεπτιδίου στην UTI (Nielsen et al., 2014), Οι Hacıhamdioglu et al., (2016) απέδειξε ότι τα παιδιά με ουρολοιμώξεις με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D ενδέχεται να μην είναι σε θέση να αυξήσουν τα επίπεδα της κατελσιδίνης στα ούρα έναντι του UTI μεσολαβούμενου από *Escherichia coli*. Το LL-37 μεσολαβεί στην απελευθέρωση χημειοκινών και κυτοκινών κατά τη διάρκεια της μόλυνσης για να παρέχει ανοσία. Με ανεπάρκεια βιταμίνης D, τα μακροφάγα δεν είναι σε θέση να παράγουν αρκετό αντιμικροβιακό πεπτίδιο για την άμυνα και μπορούν έτσι να συσχετιστούν με παθολογία και σοβαρότητα της νόσου (White, 2008; White, 2010).

Ωστόσο, σε αντίθεση, μια μελέτη που διεξήχθη από τους Mahyar et al., (2018) στο Qazvin του Ιράν, η εγγραφή παιδιών ηλικίας 1 μηνός έως 12 ετών που παρουσίασαν UTI ανέφεραν ότι τα μέσα επίπεδα ορού 25 (OH) D σε παιδιά με UTI είναι σημαντικά υψηλότερα από την ομάδα ελέγχου. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βιταμίνη D είναι πιθανό να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της λοίμωξης. Ομοίως, οι Katikaneni et al., (2009) ανέφεραν ότι σε βρέφη ηλικίας <3 μηνών που λαμβάνουν φόρμουλα, η συχνότητα εμφάνισης UTI μπορεί να αυξηθεί έως και 76% με συμπληρώματα βιταμίνης D. Η περίσσεια βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε Albccinososis (νεφροκαλκίνωση), η οποία ευνοεί την ανάπτυξη βακτηρίων. Η υπερβολική παραγωγή προϊόντων βιταμίνης D μπορεί να καταστείλει την ανοσοαπόκριση και να επιδεινώσει τις ουρολοιμώξεις. Οι Aydogmus και Demirdal (2018) ανέφεραν ότι μεταξύ των γυναικών με χαμηλότερη UTI, η ανεπάρκεια βιταμίνης D συσχετίστηκε σημαντικά με τη μυϊκή δύναμη του πυελικού εδάφους. Ωστόσο, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της UTI και της ανεπάρκειας βιταμίνης D. Οι Merrikhi et al., (2018) ανέφεραν επίσης ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D δεν παίζουν προστατευτικό ρόλο έναντι της υποτροπιάζουσας UTI σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης των Sherkatolabbasieh et al., (2020), δεν υπήρχε σημαντική σχέση μεταξύ UTI και βιταμίνης D. Ο επιπολασμός της UTI ήταν υψηλότερος στα κορίτσια από τα αγόρια, κάτι που είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου. Υπό το φως των προηγούμενων μελετών, δεν μπορούν να εξαχθούν κλινικά εφαρμόσιμα συμπεράσματα σχετικά με τη συσχέτιση της βιταμίνης D και της UTI, η οποία θα μπορούσε επίσης να είναι το αποτέλεσμα μη μετρημένων συγχύσεων όσον

αφορά την εποχική μεταβολή ή το φύλο που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα επίπεδα της βιταμίνης
D. Μελλοντικές μελέτες που βασίζονται σε μοριακά στοιχεία μπορεί να παρέχουν καλύτερη εικόνα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, οι επαναλαμβανόμενες UTI επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής και η προφύλαξη από αντιβιοτικά μπορεί να αυξήσει την αντίσταση στα ουροπαθογόνα ενώ είναι αποτελεσματικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Παρόλο που έχουν γίνει λίγες μελέτες για την πρόληψη επαναλαμβανόμενων UTI χωρίς χρήση αντιβιοτικών τα τελευταία χρόνια, το ενδιαφέρον σε αυτόν τον τομέα έχει αυξηθεί με την πάροδο των ετών.

Ο λόγος για αυτό το ενδιαφέρον είναι η επιθυμία των ασθενών να υποβληθούν σε θεραπεία με φυσικά προϊόντα, ενώ οι γιατροί ανησυχούν για την ανάπτυξη αντοχής κατά των αντιβιοτικών. Οι περισσότερες από τις δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με τον ρόλο της διατροφής στη θεραπεία και την προφύλαξη των UTI έχουν χαμηλή επιστημονική αξία και τα θεραπευτικά σχήματα που εφαρμόζονται είναι πιο κοινά.

Στην κλινική πρακτική, πρέπει να καθιερωθεί μια ακεραιότητα μεταξύ επιστημονικών στοιχείων, κλινικής εμπειρίας και επιθυμίας των ασθενών. Λόγω της έλλειψης καθιερωμένων θεραπευτικών συστάσεων για υποτροπιάζουσες UTI έως και ή / και επειδή οι προτεινόμενες θεραπείες διαφέρουν ως προς τα ποσοστά επιτυχίας μεταξύ των ασθενών, τα προβιοτικά φαίνεται να θεωρούνται περαιτέρω ως μέρος πολυτροπικών θεραπειών που πρέπει να εφαρμόζονται σε πολυπαραγοντικές ασθένειες όπως επαναλαμβανόμενες UTI.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abad, C. L., & Safdar, N. (2009). The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections—a systematic review. *Journal of Chemotherapy*, 21(3), 243-252.
- Adams, J. S., & Hewison, M. (2010). Update in vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(2), 471-478.
- Ademola, B. L., Atanda, A. T., Aji, S. A., & Abdu, A. (2020). Clinical, morphologic and histological features of chronic pyelonephritis: An 8-year review. *Nigerian Postgraduate Medical Journal*, 27(1), 37.
- Akgül, T., & Karakan, T. (2018). The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. *Turkish journal of urology*, 44(5), 377.
- Alasalvar, C., & Bolling, B. W. (2015). Review of nut phytochemicals, fat-soluble bioactives, antioxidant components and health effects. *British Journal of Nutrition*, 113(S2), S68-S78.
- Alshami, I., & Alharbi, A. E. (2014). Antimicrobial activity of Hibiscus sabdariffa extract against uropathogenic strains isolated from recurrent urinary tract infections. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 4(4), 317-322.
- Alshami, I., & Alharbi, A. E. (2014). Hibiscus sabdariffa extract inhibits in vitro biofilm formation capacity of Candida albicans isolated from recurrent urinary tract infections. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 4(2), 104-108.
- Anderson, G. G., Palermo, J. J., Schilling, J. D., Roth, R., Heuser, J., & Hultgren, S. J. (2003). Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*, 301(5629), 105-107.
- Arnson, Y., Amital, H., & Shoenfeld, Y. (2007). Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Annals of the rheumatic diseases*, 66(9), 1137-1142.
- Ayazi, P., Moshiri, S. A., Mahyar, A., & Moradi, M. (2011). The effect of vitamin A on renal damage following acute pyelonephritis in children. *European journal of pediatrics*, 170(3), 347-350.
- Aydin, A., Ahmed, K., Zaman, I., Khan, M. S., & Dasgupta, P. (2015). Recurrent urinary tract infections in women. *International urogynecology journal*, 26(6), 795-804.
- Aydogmus, H., & Demirdal, U. S. (2018). Vitamin D deficiency and lower urinary tract symptoms in women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 228, 48-52.
- Barrons, R., & Tassone, D. (2008). Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clinical therapeutics*, 30(3), 453-468.

- Bartoletti, R., Wagenlehner, F. M., Johansen, T. E. B., Köves, B., Cai, T., Tandogdu, Z., & Bonkat, G. (2019). Management of urethritis: is it still the time for empirical antibiotic treatments?. *European urology focus*, 5(1), 29-35.
- Beerepoot, M. A. J., Geerlings, S. V., Van Haarst, E. P., Van Charante, N. M., & Ter Riet, G. (2013). Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of urology*, 190(6), 1981-1989.
- Beerepoot, M., Ter Riet, G., Nys, S., van der Wal, W. M., De Borgie, C. A., & de Reijke, T. M. (2012). Lactobacilli versus antibiotics to prevent urinary tract infections. A randomized double-blind non-inferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med*, 172(9), 704-712.
- Beetz, R. (2003). Mild dehydration: a risk factor of urinary tract infection?. *European journal of clinical nutrition*, 57(2), S52-S58.
- Bennett, R. T., Mazzaccaro, R. J., Chopra, N., Melman, A., & Franco, I. (2009). Suppression of renal inflammation with vitamins A and E in ascending pyelonephritis in rats. *The Journal of urology*, 161(5), 1681-1684.
- Bikle, D. D. (2008). Vitamin D and the immune system: role in protection against bacterial infection. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 17(4), 348-352.
- Birder, L. A. (2019). Pathophysiology of interstitial cystitis. *International Journal of Urology*, 26, 12-15.
- Blanco, J., Mora, A., Mamani, R., López, C., Blanco, M., Dahbi, G., ... & Chaves, F. (2011). National survey of Escherichia coli causing extraintestinal infections reveals the spread of drug-resistant clonal groups O25b: H4-B2-ST131, O15: H1-D-ST393 and CGA-D-ST69 with high virulence gene content in Spain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(9), 2011-2021.
- Blandino, A., Mazziotti, S., Minutoli, F., Ascenti, G., & Gaeta, M. (2014). Acute renal infections. In *Radiological Imaging of the Kidney* (pp. 411-436). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Blumberg, J. B., Camesano, T. A., Cassidy, A., Kris-Etherton, P., Howell, A., Manach, C., ... & Vita, J. A. (2013). Cranberries and their bioactive constituents in human health. *Advances in Nutrition*, 4(6), 618-632.
- Bonkat, G., Pickard, R., Bartoletti, R., Bruyère, F., Geerlings, S. E., Wagenlehner, F., & Wullt, B. (2017). EAU guidelines on urological infections. *European Association of Urology*, 22-26.
- Caljouw, M. A., van den Hout, W. B., Putter, H., Achterberg, W. P., Cools, H. J., & Gussekloo, J. (2014). Effectiveness of cranberry capsules to prevent urinary tract infections in vulnerable older

persons: a double-blind randomized placebo-controlled trial in long-term care facilities. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(1), 103-110.

Cantas, L., Shah, S. Q. A., Cavaco, L. M., Manaia, C., Walsh, F., Popowska, M., ... & Sørum, H. (2013). A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. *Frontiers in Microbiology*, 4, 96.

Cantorna, M. T., Yu, S., & Bruce, D. (2008). The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Molecular aspects of medicine*, 29(6), 369-375.

Chan, J. Y., Scotland, K. B., & Lange, D. (2019). Overview of Urinary Tract Infections. In *The Role of Bacteria in Urology* (pp. 9-22). Springer, Cham.

Chen, Y. C., Chang, C. C., Chiu, T. H., Lin, M. N., & Lin, C. L. (2020). The risk of urinary tract infection in vegetarians and non-vegetarians: a prospective study. *Scientific Reports*, 10(1), 1-9.

Chen, Y. H., Ko, W. C., & Hsueh, P. R. (2013). Emerging resistance problems and future perspectives in pharmacotherapy for complicated urinary tract infections. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 14(5), 587-596.

Chenoweth, C. E., Gould, C. V., & Saint, S. (2014). Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Infectious Disease Clinics*, 28(1), 105-119.

Chromek, M., Slamová, Z., Bergman, P., Kovács, L., Podracká, L. U., Ehrén, I., ... & Brauner, A. (2006). The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nature medicine*, 12(6), 636-641.

Chun, R. F., Adams, J. S., & Hewison, M. (2008). Back to the future: a new look at 'old' vitamin D. *The Journal of endocrinology*, 198(2), 261.

Costantini, E., Giannitsas, K., & Illiano, E. (2017). The role of nonantibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections. *Current opinion in urology*, 27(2), 120-126.

Cuevas, L. E., & Koyanagi, A. I. (2005). Zinc and infection: a review. *Annals of tropical paediatrics*, 25(3), 149-160.

Das, C. J., Ahmad, Z., Sharma, S., & Gupta, A. K. (2014). Multimodality imaging of renal inflammatory lesions. *World journal of radiology*, 6(11), 865.

De la Torre, M., De Lucas, N., Velasco, R., Gómez, B., & Mintegi, S. (2017). Grupo para el estudio del lactante febril de la Red de investigación de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría

(RISeuP-SPERG). Etiología y evolución de las infecciones potencialmente grave en lactantes menores de 3 meses febriles. *An Pediatr (Barc)*, 87, 42-49.

de Liria, C. R., Méndez, H. M., & Robles, M. A. (2012) Infección urinaria. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica.

Deluca, H. F., & Cantorna, M. T. (2001). Vitamin D: its role and uses in immunology 1. *The FASEB journal*, 15(14), 2579-2585.

Deng, Q. F., Chu, H., Wen, Z., & Cao, Y. S. (2019). Vitamin D and urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 49(1), 134-142.

Doern, C. D., & Richardson, S. E. (2016). Diagnosis of urinary tract infections in children. *Journal of clinical microbiology*, 54(9), 2233-2242.

Dougnon, V., Assogba, P., Anago, E., Déguénou, E., Dapuliga, C., Agbankpè, J., ... & Bankolé, H. (2020). Enterobacteria responsible for urinary infections: a review about pathogenicity, virulence factors and epidemiology. *Journal of Applied Biology & Biotechnology Vol*, 8(01), 117-124.

Duda-Chodak, A., Tarko, T., Satora, P., & Sroka, P. (2015). Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota: a review. *European journal of nutrition*, 54(3), 325-341.

Elisha, I. L., Botha, F. S., McGaw, L. J., & Eloff, J. N. (2017). The antibacterial activity of extracts of nine plant species with good activity against *Escherichia coli* against five other bacteria and cytotoxicity of extracts. *BMC complementary and alternative medicine*, 17(1), 133.

Emamghorashi, F., Owji, S. M., & Motamedifar, M. (2010). Evaluation of effectiveness of vitamins C and E on prevention of renal scar due to pyelonephritis in rat. *Advances in urology*, 2011.

Ezzati, M., Lopez, A. D., Rodgers, A. A., & Murray, C. J. (2004). *Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors*. World Health Organization.

Faiz, U., Butt, T., Satti, L., Hussain, W., & Hanif, F. (2011). Efficacy of zinc as an antibacterial agent against enteric bacterial pathogens. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 23(2), 18-21.

Falagas, M. E., Betsi, G. I., Tokas, T., & Athanasiou, S. (2006). Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women. *Drugs*, 66(9), 1253-1261.

Fisher, J. F., Kavanagh, K., Sobel, J. D., Kauffman, C. A., & Newman, C. A. (2011). *Candida* urinary tract infection: pathogenesis. *Clinical Infectious Diseases*, 52(suppl_6), S437-S451.

- Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews microbiology*, 13(5), 269-284.
- Foxman, B. (2010). The epidemiology of urinary tract infection. *Nature Reviews Urology*, 7(12), 653-660.
- Foxman, B. (2013). Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious disease clinics of North America*, 28(1), 1-13.
- Fuentes, R. B., & San Emeterio, J. J. (2013). Infección del tracto urinario. *Pediatría Integral*, 17(6), 402-411.
- Ghartey, J. P., Smith, B. C., Chen, Z., Buckley, N., Lo, Y., Ratner, A. J., ... & Burk, R. D. (2014). Lactobacillus crispatus dominant vaginal microbiome is associated with inhibitory activity of female genital tract secretions against Escherichia coli. *PloS one*, 9(5), e96659.
- Gilbert, S., & Weiner, D. (2018). National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases (7th editio). *China: Elsevier Health Sciences*.
- Grin, P. M., Kowalewska, P. M., Alhazzan, W., & Fox-Robichaud, A. E. (2013). Lactobacillus for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis. *Can J Urol*, 20(1), 6607-6614.
- Guay, D. R. (2009). Cranberry and urinary tract infections. *Drugs*, 69(7), 775-807.
- Gupta, A., Dwivedi, M., Mahdi, A. A., Gowda, G. N., Khetrapal, C. L., & Bhandari, M. (2012). Inhibition of adherence of multi-drug resistant E. coli by proanthocyanidin. *Urological research*, 40(2), 143-150.
- Gyftopoulos, K., Matkaris, M., Vourda, A., & Sakellaropoulos, G. (2019). Clinical implications of the anatomical position of the urethra meatus in women with recurrent post-coital cystitis: a case-control study. *International urogynecology journal*, 30(8), 1351-1357.
- Hacıhamdioğlu, D. Ö., Altun, D., Hacıhamdioğlu, B., Çekmez, F., Aydemir, G., Kul, M., ... & Karademir, F. (2016). The association between serum 25-hydroxy vitamin D level and urine cathelicidin in children with a urinary tract infection. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 8(3), 325.
- 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.

- Hanson, L., VandeVusse, L., Jerme, M., Abad, C. L., & Safdar, N. (2016). Probiotics for treatment and prevention of urogenital infections in women: a systematic review. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 61(3), 339-355.
- Haraoka, M., Matsumoto, T., Takahashi, K., Kubo, S., Tanaka, M., & Kumazawa, J. (2014). Suppression of renal scarring by prednisolone combined with ciprofloxacin in ascending pyelonephritis in rats. *The Journal of urology*, 151(4), 1078-1080.
- Hernández, R., Guillén, E., Bretón-Martínez, J. R., Giner, L., Casado, B., & Fújková, J. (2017). Infección urinaria febril adquirida en la comunidad por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en niños hospitalizados. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 35, 287-292.
- Herreros, M. L., Tagarro, A., García-Pose, A., Sánchez, A., Cañete, A., & Gili, P. (2015). Accuracy of a new clean-catch technique for diagnosis of urinary tract infection in infants younger than 90 days of age. *Paediatrics & Child Health*, 20(6), e30-e32.
- Hertting, O., Holm, Å., Lüthje, P., Brauner, H., Dyrdak, R., Jonasson, A. F., ... & Brauner, A. (2010). Vitamin D induction of the human antimicrobial Peptide cathelicidin in the urinary bladder. *PloS one*, 5(12), e15580.
- Hewitt, I. K., Zucchetta, P., Rigon, L., Maschio, F., Molinari, P. P., Tomasi, L., ... & Montini, G. (2008). Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics*, 122(3), 486-490.
- Hiergeist, A., & Gessner, A. (2017). Clinical implications of the microbiome in urinary tract diseases. *Current opinion in urology*, 27(2), 93-98.
- Hisano, M., Bruschini, H., Nicodemo, A. C., & Srougi, M. (2012). Cranberries and lower urinary tract infection prevention. *Clinics*, 67(6), 661-668.
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266-281.
- Hooton, T. M. (2001). Recurrent urinary tract infection in women. *International journal of antimicrobial agents*, 17(4), 259-268.
- Hooton, T. M. (2012). Uncomplicated urinary tract infection. *New England Journal of Medicine*, 366(11), 1028-1037.
- Hooton, T. M., Bradley, S. F., Cardenas, D. D., Colgan, R., Geerlings, S. E., Rice, J. C., ... & Nicolle, L. E. (2010). Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*, 50(5), 625-663.

- Hooton, T. M., Roberts, P. L., & Stapleton, A. E. (2020). Asymptomatic Bacteriuria and Pyuria in Premenopausal Women. *Clinical Infectious Diseases*.
- Jacobsen, S. M., Stickler, D. J., Mobley, H. L. T., & Shirtliff, M. E. (2008). Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clinical microbiology reviews*, 21(1), 26-59.
- Jakobsen, L., Kurbasic, A., Skjøl-Rasmussen, L., Ejrnæs, K., Porsbo, L. J., Pedersen, K., ... & Aarestrup, F. M. (2010). *Escherichia coli* isolates from broiler chicken meat, broiler chickens, pork, and pigs share phylogroups and antimicrobial resistance with community-dwelling humans and patients with urinary tract infection. *Foodborne pathogens and disease*, 7(5), 537-547.
- Jepson, R. G., Williams, G., & Craig, J. C. (2012). Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane database of systematic reviews*, (10).
- Johnson, J. R., & Russo, T. A. (2018). Acute pyelonephritis in adults. *New England Journal of Medicine*, 378(1), 48-59.
- Kamath, N., & Iyengar, A. (2018). Infections and the kidney: a tale from the tropics. *Pediatric Nephrology*, 33(8), 1317-1326.
- Katikaneni, R., Ponnappakkam, T., Ponnappakkam, A., & Gensure, R. (2009). Breastfeeding does not protect against urinary tract infection in the first 3 months of life, but vitamin D supplementation increases the risk by 76%. *Clinical pediatrics*, 48(7), 750-755.
- Kearns, M. D., Alvarez, J. A., Seidel, N., & Tangpricha, V. (2015). Impact of vitamin D on infectious disease. *The American journal of the medical sciences*, 349(3), 245-262.
- Khandelwal, P., Abraham, S. N., & Apodaca, G. (2009). Cell biology and physiology of the uroepithelium. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 297(6), F1477-F1501.
- Kim, S. H., Huh, K., Cho, S. Y., Kang, C. I., Chung, D. R., & Peck, K. R. (2019). Factors associated with the recurrence of acute pyelonephritis caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: the importance of infectious disease consultation. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 94(1), 55-59.
- Kline, K. A., Schwartz, D. J., Lewis, W. G., Hultgren, S. J., & Lewis, A. L. (2011). Immune activation and suppression by group B streptococcus in a murine model of urinary tract infection. *Infection and immunity*, 79(9), 3588-3595.

- Kostakioti, M., Hultgren, S. J., & Hadjifrangiskou, M. (2012). Molecular blueprint of uropathogenic *Escherichia coli* virulence provides clues toward the development of anti-virulence therapeutics. *Virulence*, 3(7), 592-593.
- Kwon, Y. E., Kim, H., Oh, H. J., Park, J. T., Han, S. H., Ryu, D. R., ... & Kang, S. W. (2015). Vitamin D deficiency is an independent risk factor for urinary tract infections after renal transplants. *Medicine*, 94(9).
- Laaksi, I., Ruohola, J. P., Tuohimaa, P., Auvinen, A., Haataja, R., Pihlajamäki, H., & Ylikomi, T. (2007). An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *The American journal of clinical nutrition*, 86(3), 714-717.
- Lai, Y., & Gallo, R. L. (2009). AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends in immunology*, 30(3), 131-141.
- Lang, P. O., & Aspinall, R. (2017). Vitamin D status and the host resistance to infections: what it is currently (not) understood. *Clinical therapeutics*, 39(5), 930-945.
- Langley, J. M. (2005). Defining urinary tract infection in the critically ill child. *Pediatric critical care medicine*, 6(3), S25-S29.
- LaRocco, M. T., Franek, J., Leibach, E. K., Weissfeld, A. S., Kraft, C. S., Sautter, R. L., ... & Cornish, N. E. (2016). Effectiveness of preanalytic practices on contamination and diagnostic accuracy of urine cultures: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology reviews*, 29(1), 105-147.
- Lazarus, B., Paterson, D. L., Mollinger, J. L., & Rogers, B. A. (2015). Do human extraintestinal *Escherichia coli* infections resistant to expanded-spectrum cephalosporins originate from food-producing animals? A systematic review. *Clinical Infectious Diseases*, 60(3), 439-452.
- Lee, G. (2011). Uroplakins in the lower urinary tract. *International neurourology journal*, 15(1), 4.
- Lee, Y. L., Najm, W. I., Owens, J., Thrupp, L., Baron, S., Shanbrom, E., & Cesario, T. (2010). Anti-microbial activity of urine after ingestion of cranberry: a pilot study. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 7.
- Levison, M. E., & Kaye, D. (2013). Treatment of complicated urinary tract infections with an emphasis on drug-resistant gram-negative uropathogens. *Current infectious disease reports*, 15(2), 109-115.
- Lichtenberger, P., & Hooton, T. M. (2008). Complicated urinary tract infections. *Current infectious disease reports*, 10(6), 499-504.

- Lin, C. L., Wang, J. H., Chang, C. C., Chiu, T. H., & Lin, M. N. (2019). Vegetarian Diets and Medical Expenditure in Taiwan—A Matched Cohort Study. *Nutrients*, *11*(11), 2688.
- Liu, P. T., Stenger, S., Li, H., Wenzel, L., Tan, B. H., Krutzik, S. R., ... & Kamen, D. L. (2006). Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, *311*(5768), 1770-1773.
- Liu, X. Q., Wang, C. C., Liu, Y. B., & Liu, K. (2016). Renal and perinephric abscesses in West China Hospital: 10-year retrospective-descriptive study. *World journal of nephrology*, *5*(1), 108.
- Liu, Y., Gallardo-Moreno, A. M., Pinzon-Arango, P. A., Reynolds, Y., Rodriguez, G., & Camesano, T. A. (2008). Cranberry changes the physicochemical surface properties of E. coli and adhesion with uroepithelial cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *65*(1), 35-42.
- Lo, E., Nicolle, L. E., Coffin, S. E., Gould, C., Maragakis, L. L., Meddings, J., ... & Yokoe, D. S. (2014). Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, *35*(S2), S32-S47.
- Lotan, Y., Daudon, M., Bruyère, F., Talaska, G., Strippoli, G., Johnson, R. J., & Tack, I. (2013). Impact of fluid intake in the prevention of urinary system diseases: a brief review. *Current opinion in nephrology and hypertension*, *22*, S1-S10.
- Lundstedt, A. C., Leijonhufvud, I., Ragnarsdottir, B., Karpman, D., Andersson, B., & Svanborg, C. (2007). Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. *The Journal of infectious diseases*, *195*(8), 1227-1234.
- Mahamid, M., Agbaria, K., Mahamid, A., & Nseir, W. (2013). Vitamin D linked to PFAPA syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, *77*(3), 362-364.
- Mahyar, A., Ayazi, P., Farzadmanesh, S., Oveisi, S., Chegini, V., & Esmaeily, S. (2015). The role of zinc in acute pyelonephritis. *Le Infezioni in Medicina*.
- Mahyar, A., Ayazi, P., Safari, S., Dalirani, R., Javadi, A., & Esmaeily, S. (2018). Association between vitamin D and urinary tract infection in children. *Korean Journal of Pediatrics*, *61*(3), 90.
- Manges, A. R. (2016). Escherichia coli and urinary tract infections: the role of poultry-meat. *Clinical Microbiology and Infection*, *22*(2), 122-129.
- Medina, M., & Castillo-Pino, E. (2019). An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Therapeutic advances in urology*, *11*, 1756287219832172.

- Melnyk, B. M. (2004). Integrating levels of evidence into clinical decision making. *Pediatric nursing*, 30(4), 323.
- Merrikhi, A., Ziaei, E., Shahsanai, A., Kelishadi, R., & Maghami-Mehr, A. (2018). Is Vitamin D Supplementation Effective in Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections in the Pediatrics? A Randomized Triple-Masked Controlled Trial. *Advanced Biomedical Research*, 7.
- Mobley, D., & Baum, N. (2015). Smoking: its impact on urologic health. *Reviews in Urology*, 17(4), 220.
- Modena, B. D., Milam, R., Harrison, F., Cheeseman, J. A., Abecassis, M. M., Friedewald, J. J., ... & Salomon, D. R. (2017). Changes in urinary microbiome populations correlate in kidney transplants with interstitial fibrosis and tubular atrophy documented in early surveillance biopsies. *American Journal of Transplantation*, 17(3), 712-723.
- Morelli, L., Zonenenschain, D., Del Piano, M., & Cognein, P. (2004). Utilization of the intestinal tract as a delivery system for urogenital probiotics. *Journal of clinical gastroenterology*, 38, S107-S110.
- Morros, A. F., González, A. C., Hernández-Bou, S., de la Maza, V. T. S., Diaz, J. A. C., & Cubells, C. L. (2019, April). Rentabilidad diagnóstica de la ecografía renal tras la primera infección de orina en los lactantes. In *Anales de Pediatría* (Vol. 90, No. 4, pp. 232-236). Elsevier Doyma.
- Nenni, V., Nataprawira, H. M., & Yuniati, T. (2013). Role of combined zinc, vitamin A, and fish oil supplementation in childhood tuberculosis. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 44(5), 854-861.
- Nicolle, L. E., Gupta, K., Bradley, S. F., Colgan, R., DeMuri, G. P., Drekonja, D., ... & Juthani-Mehta, M. (2019). Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 68(10), e83-e110.
- Nielsen, K. L., Dynesen, P., Larsen, P., Jakobsen, L., Andersen, P. S., & Frimodt-Møller, N. (2014). Role of urinary cathelicidin LL-37 and human β -defensin 1 in uncomplicated *Escherichia coli* urinary tract infections. *Infection and Immunity*, 82(4), 1572-1578.
- Nielubowicz, G. R., & Mobley, H. L. (2010). Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nature Reviews Urology*, 7(8), 430-441.
- Nnoaham, K. E., & Clarke, A. (2008). Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *International journal of epidemiology*, 37(1), 113-119.

- Nseir, W., Mograbi, J., Abu-Rahmeh, Z., Mahamid, M., Abu-Elheja, O., & Shalata, A. (2012). The association between vitamin D levels and recurrent group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *International Journal of Infectious Diseases*, 16(10), e735-e738.
- Nseir, W., Taha, H., Khateeb, J., Grosovski, M., & Assy, N. (2011). Fatty liver is associated with recurrent bacterial infections independent of metabolic syndrome. *Digestive diseases and sciences*, 56(11), 3328-3334.
- Okur, H., Kose, Ö., Kula, M., Öztürk, F., Muhtaroglu, S., & Sumerkan, B. (2003). The role of infection and free oxygen radical damage in reflux nephropathy: an experimental study. *The Journal of urology*, 169(5), 1874-1877.
- Orlich, M. J., Jaceldo-Siegl, K., Sabaté, J., Fan, J., Singh, P. N., & Fraser, G. E. (2014). Patterns of food consumption among vegetarians and non-vegetarians. *British journal of nutrition*, 112(10), 1644-1653.
- Peate, I., & Evans, S. (Eds.). (2020). *Fundamentals of anatomy and physiology: For nursing and healthcare students*. John Wiley & Sons.
- Pérez-López, F. R., Haya, J., & Chedraui, P. (2009). Vaccinium macrocarpon: an interesting option for women with recurrent urinary tract infections and other health benefits. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 35(4), 630-639.
- Primack, W., Bukowski, T., Sutherland, R., Gravens-Mueller, L., & Carpenter, M. (2017). What urinary colony count indicates a urinary tract infection in children?. *The Journal of pediatrics*, 191, 259-261.
- Raffi, H. S., Bates Jr, J. M., Laszik, Z., & Kumar, S. (2005). Tamm-Horsfall protein acts as a general host-defense factor against bacterial cystitis. *American journal of nephrology*, 25(6), 570-578.
- Raqib, R., Roy, S. K., Rahman, M. J., Azim, T., Ameer, S. S., Chisti, J., & Andersson, J. (2004). Effect of zinc supplementation on immune and inflammatory responses in pediatric patients with shigellosis. *The American journal of clinical nutrition*, 79(3), 444-450.
- Raz, R., Chazan, B., & Dan, M. (2004). Cranberry juice and urinary tract infection. *Clinical infectious diseases*, 38(10), 1413-1419.
- Reid, G., Beuerman, D., Heinemann, C., & Bruce, A. W. (2001). Probiotic Lactobacillus dose required to restore and maintain a normal vaginal flora. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 32(1), 37-41.

- Reid, G., Bruce, A. W., Fraser, N., Heinemann, C., Owen, J., & Henning, B. (2001). Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 30(1), 49-52.
- Reid, G., Charbonneau, D., Erb, J., Kochanowski, B., Beuerman, D., Poehner, R., & Bruce, A. W. (2003). Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 35(2), 131-134.
- Riaz, G., & Chopra, R. (2018). A review on phytochemistry and therapeutic uses of *Hibiscus sabdariffa* L. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 102, 575-586.
- Roberts, K. B., & Wald, E. R. (2018). The diagnosis of UTI: colony count criteria revisited. *Pediatrics*, 141(2).
- Rodríguez, J. D. G., & Fernández, L. M. R. (2014). Infección de vías urinarias en la infancia. *Asoc Española Pediatría Prohibida*, 91-108.
- Rodríguez-Lozano, J., de Malet, A., Cano, M. E., de la Rubia, L., Wallmann, R., Martínez-Martínez, L., & Calvo, J. (2018). Antimicrobial susceptibility of microorganisms that cause urinary tract infections in pediatric patients. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, 36(7), 417-422.
- Sadeghi, Z., Kajbafzadeh, A. M., Tajik, P., Monajemzadeh, M., Payabvash, S., & Elmi, A. (2008). Vitamin E administration at the onset of fever prevents renal scarring in acute pyelonephritis. *Pediatric Nephrology*, 23(9), 1503.
- Sangrador, C. O., & Terrazas, A. P. (2016, February). Revisión sistemática de la validez de los urocultivos recogidos con bolsa estéril perineal. In *Anales de Pediatría* (Vol. 84, No. 2, pp. 97-105). Elsevier Doyma.
- Sangrador, O., Valdivieso, M. B., & del Proyecto, G. I. (2007, November). Métodos para la recogida de muestras de orina para urocultivo y perfil urinario. In *Anales de Pediatría* (Vol. 67, No. 5, pp. 442-449). Elsevier Doyma.
- Sassi, F., Tamone, C., & D'Amelio, P. (2018). Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*, 10(11), 1656.
- Schappert, S. M., & Rechtsteiner, E. A. (2011). Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital and Health Statistics. Series 13, Data from the National Health Survey*, (169), 1-38.
- Scholes, D., Hooton, T. M., Roberts, P. L., Stapleton, A. E., Gupta, K., & Stamm, W. E. (2000). Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *The Journal of infectious diseases*, 182(4), 1177-1182.

Segovia-Siapco, G., Burkholder-Cooley, N., Haddad Tabrizi, S., & Sabaté, J. (2019). Beyond Meat: a comparison of the dietary intakes of vegetarian and non-vegetarian adolescents. *Frontiers in nutrition*, 6, 86.

Shaikh, N., Ewing, A. L., Bhatnagar, S., & Hoberman, A. (2010). Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics*, 126(6), 1084-1091.

Shaikh, N., Hoberman, A., & Mattoo, T. K. (2017). Urinary tract infections in infants and children older than one month: Clinical features and diagnosis.

Shalaby, S. A., Handoka, N. M., & Amin, R. E. (2018). Vitamin D deficiency is associated with urinary tract infection in children. *Archives of medical science: AMS*, 14(1), 115.

Sharifian, M., Anvaripour, N., Karimi, A., Fahimzad, A., Mohkam, M., Dalirani, R., ... & Rafiee, M. A. (2008). The role of dexamethasone on decreasing urinary cytokines in children with acute pyelonephritis. *Pediatric Nephrology*, 23(9), 1511.

Sharma, A., Chandraker, S., Patel, V. K., & Ramteke, P. (2009). Antibacterial activity of medicinal plants against pathogens causing complicated urinary tract infections. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 71(2), 136.

Singer, R. S. (2015). Urinary tract infections attributed to diverse ExPEC strains in food animals: evidence and data gaps. *Frontiers in microbiology*, 6, 28.

Sobouti, B., Hooman, N., & Movahed, M. (2013). The effect of vitamin E or vitamin A on the prevention of renal scarring in children with acute pyelonephritis. *Pediatric Nephrology*, 28(2), 277-283.

Sorlózano-Puerto, A., Gómez-Luque, J. M., Luna-del-Castillo, J. D. D., Navarro-Marí, J. M., & Gutiérrez-Fernández, J. (2017). Etiological and resistance profile of bacteria involved in urinary tract infections in young children. *BioMed research international*, 2017.

Stapleton, A. (2002). Urinary tract infections in patients with diabetes. *The American journal of medicine*, 113(1), 80-84.

Stapleton, A. E., Au-Yeung, M., Hooton, T. M., Fredricks, D. N., Roberts, P. L., Czaja, C. A., ... & Stamm, W. E. (2011). Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clinical infectious diseases*, 52(10), 1212-1217.

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.

Stein, R., Dogan, H. S., Hoebeke, P., Kočvara, R., Nijman, R. J., Radmayr, C., & Tekgöl, S. (2015). Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *European urology*, 67(3), 546-558.

Stewardson, A. J., Gaña, N., Francois, P., Malhotra-Kumar, S., Delemont, C., de Tejada, B. M., ... & Groups, W. S. (2015). Collateral damage from oral ciprofloxacin versus nitrofurantoin in outpatients with urinary tract infections: a culture-free analysis of gut microbiota. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(4), 344-e1.

Subashchandrabose, S., Hazen, T. H., Brumbaugh, A. R., Himpsl, S. D., Smith, S. N., Ernst, R. D., ... & Mobley, H. L. (2014). Host-specific induction of *Escherichia coli* fitness genes during human urinary tract infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(51), 18327-18332.

Subcommittee on Urinary Tract Infection. (2016). Reaffirmation of AAP clinical practice guideline: the diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children 2–24 months of age. *Pediatrics*, 138(6), e20163026.

Surmeli, D. M., Surmeli, Z. G., Bahsi, R., Turgut, T., Ozturun, H. S., Atmis, V., ... & Aras, S. (2019). Vitamin D deficiency and risk of *Helicobacter pylori* infection in older adults: a cross-sectional study. *Aging clinical and experimental research*, 31(7), 985-991.

Swerkersson, S., Jodal, U., Åhrén, C., Sixt, R., Stokland, E., & Hansson, S. (2016). Urinary tract infection in infants: the significance of low bacterial count. *Pediatric Nephrology*, 31(2), 239-245.

Takahashi, S., Hamasuna, R., Yasuda, M., Arakawa, S., Tanaka, K., Ishikawa, K., ... & Kiyota, H. (2013). A randomized clinical trial to evaluate the preventive effect of cranberry juice (UR65) for patients with recurrent urinary tract infection. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 19(1), 112-117.

Tamadon, M. R., Nassaji, M., & Ghorbani, R. (2013). Cigarette smoking and nephrolithiasis in adult individuals. *Nephro-urology monthly*, 5(1), 702.

Tapiero, H., Townsend, D. Á., & Tew, K. D. (2003). Trace elements in human physiology and pathology. Copper. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 57(9), 386-398.

Tedla, F. M., Brar, A., Browne, R., & Brown, C. (2011). Hypertension in chronic kidney disease: navigating the evidence. *International journal of hypertension*, 2011.

Tekin, M., Konca, C., Celik, V., Almis, H., Kahramaner, Z., Erdemir, A., ... & Turgut, M. (2015). The association between vitamin D levels and urinary tract infection in children. *Hormone Research in Paediatrics*, 83(3), 198-203.

- Tian, Y., Cai, X., Wazir, R., Wang, K., & Li, H. (2016). Water consumption and urinary tract infections: an in vitro study. *International Urology and Nephrology*, 48(6), 949-954.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. H. (2018). *Principles of anatomy and physiology*. John Wiley & Sons.
- Vanichanan, J., Udomkarnjananun, S., Avihingsanon, Y., & Jutivorakool, K. (2018). Common viral infections in kidney transplant recipients. *Kidney Research and Clinical Practice*, 37(4), 323.
- Vasileiou, I., Katsargyris, A., Theocharis, S., & Giaginis, C. (2013). Current clinical status on the preventive effects of cranberry consumption against urinary tract infections. *Nutrition Research*, 33(8), 595-607.
- Vickers, N. J. (2017). Animal communication: when i'm calling you, will you answer too?. *Current biology*, 27(14), R713-R715.
- Vincent, C., Boerlin, P., Daignault, D., Dozois, C. M., Dutil, L., Galanakis, C., ... & Manges, A. R. (2010). Food reservoir for Escherichia coli causing urinary tract infections. *Emerging infectious diseases*, 16(1), 88.
- Virdis, A., Giannarelli, C., Fritsch Neves, M., Taddei, S., & Ghiadoni, L. (2010). Cigarette smoking and hypertension. *Current pharmaceutical design*, 16(23), 2518-2525.
- Walker, C. F., & Black, R. E. (2004). Zinc and the risk for infectious disease. *Annu. Rev. Nutr.*, 24, 255-275.
- Wang, C. H., Fang, C. C., Chen, N. C., Liu, S. S. H., Yu, P. H., Wu, T. Y., ... & Chen, S. C. (2012). Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*, 172(13), 988-996.
- Wang, T. T., Nestel, F. P., Bourdeau, V., Nagai, Y., Wang, Q., Liao, J., ... & White, J. H. (2004). Cutting edge: 1, 25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *The Journal of Immunology*, 173(5), 2909-2912.
- White, J. H. (2008). Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infection and immunity*, 76(9), 3837-3843.
- White, J. H. (2010). Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 121(1-2), 234-238.

- Wong, M. W., Yi, C. H., Liu, T. T., Lei, W. Y., Hung, J. S., Lin, C. L., ... & Chen, C. L. (2018). Impact of vegan diets on gut microbiota: An update on the clinical implications. *Tzu-Chi Medical Journal*, 30(4), 200.
- Yang, J., Chen, G., Wang, D., Chen, M., Xing, C., & Wang, B. (2016). Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of urinary tract infection in infants. *Medicine*, 95(27).
- Yu, C. J., Hsu, C. C., Lee, W. C., Chiang, P. H., & Chuang, Y. C. (2013). Medical diseases affecting lower urinary tract function. *Urological Science*, 24(2), 41-45.
- Zasloff, M. (2007). Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(11), 2810-2816.
- Zimmer, J., Lange, B., Frick, J. S., Sauer, H., Zimmermann, K., Schwiertz, A., ... & Enck, P. (2012). A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *European journal of clinical nutrition*, 66(1), 53-60.
- Zuccotti, G. V., Meneghin, F., Raimondi, C., Dilillo, D., Agostoni, C., Riva, E., & Giovannini, M. (2008). Probiotics in clinical practice: an overview. *Journal of international medical research*, 36(1_suppl), 1A-53A.