



## Κλινικά χαρακτηριστικά, παράγοντες κινδύνου και μέθοδοι διάγνωσης της ουρολοίμωξης: Μία βιβλιογραφική ανασκόπηση

Τριανταφύλλου Βασίλειος<sup>1</sup>, Τριανταφύλλου Χρήστος<sup>2</sup>, Καλλέργη Μαρία<sup>3</sup>

1. Προπτυχιακός φοιτητής, Ερευνητικό Εργαστήριο Έξυπνου Νοσοκομείου, Τμήμα Μηχανικών Βιοϊατρικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
2. Νοσηλεύτης ΠΕ, MSCE, PhD (c), Κέντρο Κλινικής Επιδημιολογίας και Έκβασης Νοσημάτων (CLEO)
3. Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Απεικόνισης και Ακτινοθεραπείας, Ερευνητικό Εργαστήριο Έξυπνου Νοσοκομείου, Τμήμα Μηχανικών Βιοϊατρικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η ουρολοίμωξη αποτελεί την λοίμωξη με την υψηλότερη επίπτωση κατ' έτος. Η συχνότητα εμφάνισής της εξαρτάται από το φύλο και την ηλικία, ενώ η κλινική εικόνα των ασθενών ποικίλει.

**Σκοπός:** Η παρουσίαση των κλινικών χαρακτηριστικών, των παραγόντων κινδύνου και των μεθόδων διάγνωσης της ουρολοίμωξης σε παιδιά ηλικίας 3 μηνών έως 5 ετών καθώς και σε ενήλικες άνδρες και γυναίκες.

**Υλικό και Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση των μελετών που έχουν δημοσιευθεί από τις 01/01/2008 έως και τις 30/05/2019 στην αγγλική γλώσσα, στις βάσεις δεδομένων PubMed και Science Direct με τις εξής λέξεις-κλειδιά: "UTI", "urinary tract infection", "diagnostic method\*", "woman", "man", "children", "dipstick", "detection", "home test" και "detection devices". Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν οι μελέτες σε ζώα, η γλώσσα εκτός της αγγλικής και το είδος του άρθρου (γράμμα στον εκδότη, άρθρο σύνταξης και μελέτη περίπτωσης).

**Αποτελέσματα:** Από σύνολο των δημοσιευμένων μελετών, 28 τηρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα κλινικά χαρακτηριστικά και οι παράγοντες κινδύνου εξαρτώνται από το φύλο, την ηλικία και την κλινική εικόνα του ασθενούς. Οι τυπικές μέθοδοι διάγνωσης είναι οι δοκιμασίες με τη χρήση ειδικών ταινιών, η καλλιέργεια ούρων και η μικροσκοπία. Επιπρόσθετες μέθοδοι δείχνουν να είναι η κυτταρομετρία ροής, η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης και ο φθορισμός in situ υβριδισμός.

**Συμπεράσματα:** Η ουρολοίμωξη αποτελεί ένα πρόβλημα που απασχολεί παγκοσμίως την επιστημονική κοινότητα, σε ετήσια βάση και γι' αυτό θα πρέπει να γίνεται άμεση και σωστή διάγνωση προκειμένου να μην χάνεται χρόνος για τον ασθενή και ταυτόχρονα να αποφευχθεί η άσκοπη χρήση των αντιβιοτικών.

**Λέξεις Κλειδιά:** Ουρολοίμωξη, μέθοδοι διάγνωσης, κλινικά χαρακτηριστικά, παράγοντες κινδύνου.

**Υπεύθυνος αλληλογραφίας:** Χρήστος Τριανταφύλλου, Ανδριανουπόλεως 107, Αιγάλεω, ΤΚ 12242, 6971842775, e-mail: christiantafyllou494@gmail.com

## Clinical characteristics, risk factors and diagnostic methods of urinary tract infection: A literature review

Triantafyllou Vasileios<sup>1</sup>, Triantafyllou Christos<sup>2</sup>, Kallergi Maria<sup>3</sup>

1. Undergraduate Student, Intelligent Hospital Research Laboratory, Department of Biomedical Engineering, University of Western Attica
2. RN, MSCE, PhD (c), Center for Clinical Epidemiology and Outcome (CLEO)
3. Associate Professor of Medical Imaging and Radiotherapy, Intelligent Hospital Research Laboratory, Department of Biomedical Engineering, University of Western Attica

### ABSTRACT

**Introduction:** Urinary tract infection is the infection with the highest incidence per year. The frequency of its occurrence depends on gender and age, while the clinical situation of patients varies.

**Aim:** To present the clinical features, risk factors and diagnostic methods of urinary tract infection in children aged from 3 months to 5 years, as well as in adult males and females.

**Materials and Methodology:** A literature review of studies published in English language, from 01/01/2008 to 30/05/2019 in PubMed and Scopus databases was conducted, with the following key-words: "UTI", "urinary tract

infection", "diagnostic method\*", "woman", "man", "children", "dipstick", "detection", "home test" and "detection devices". Exclusion criteria were animal studies, language expect for English and type of article (letter to publisher, editorial article and case study).

**Results:** Of all published studies, 28 met the inclusion criteria. The results showed that the clinical characteristics and risk factors depend on the patient's gender, age and clinical situation. Typical diagnostic methods are dipstick tests, urine culture and microscopy. Additional methods are flow cytometry, polymerase chain reaction (PCR) and in situ hybridization fluorescence.

**Conclusions:** Urinary tract infection is a worldwide problem on a yearly basis and should be promptly and correctly diagnosed in order to avoid unnecessary use of antibiotics.

**Keywords:** Urinary tract infection, diagnostic, methods, clinical characteristics, risk factors.

**Corresponding Author:** *Christos Triantafyllou, Andrianoupoleos 107, Aigaleo, PC 12242, 6971842775, e-mail: christiantafyllou494@gmail.com*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

**Η** λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος είναι ένας γενικός όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια φλεγμονώδη απόκριση οποιουδήποτε από τα κύτταρα που φέρει το ουροποιητικό σύστημα. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει την ανώτερη οδό (ουρητήρες και νεφρά), την κατώτερη οδό (ουροδόχος κύστη) ή και τα δύο. Στην απλή ουρολοίμωξη η δομή και η λειτουργία της ουρογεννητικής οδού είναι φυσιολογικές. Ουσιαστικά, αυτό συμβαίνει σε νεαρές, υγιείς, μη έγκυες γυναίκες με φυσιολογική ανατομία της ουροφόρου οδού.<sup>1</sup>

Η επιπλεγμένη ουρολοίμωξη σχετίζεται με δομικό ή λειτουργικό πρόβλημα του ουροποιητικού συστήματος, απόφραξη, ανοσολογική δυσλειτουργία, διαταραχή στα όργανα της ουροφόρου οδού, λοίμωξη που σχετίζεται με την υγειονομική περίθαλψη, το άρρεν φύλο ή εγκυμοσύνη.<sup>2</sup> Μερικά παραδείγματα ασθενών που εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία είναι εκείνοι που έχουν

νεφρολιθίαση, νευρογενή κύστη, μόνιμο ουροκαθετήρα, σακχαρώδη διαβήτη, συρίγγιο στην ουροδόχο κύστη ή πολυκυστική νεφρική νόσο, ασθενείς με πρόσφατες νοσηλείες, ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρών ή άλλων συμπαγών οργάνων καθώς και ηλικιωμένοι.<sup>1,2</sup>

Ως λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος ορίζεται η μόλυνση ενός τμήματος ή τμημάτων του ουροποιητικού συστήματος, της ουροδόχου κύστης ή των νεφρών, ή ακόμη και των ουρητήρων ή της ουρήθρας, Αυτές αντιπροσωπεύουν 8,6 εκατομμύρια επισκέψεις ασθενών στα ιατρεία και 1 εκατομμύριο αντίστοιχα στα τμήματα επειγόντων περιστατικών ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες, όπως εκτιμήθηκε το 2015.<sup>3</sup> Το 59% αυτών των επισκέψεων παρατηρήθηκαν στα κέντρα πρωτοβάθμιας φροντίδας και 100 χιλιάδες περιπτώσεις περίπου κατέληξαν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο.<sup>4</sup> Ο συνολικός αριθμός επισκέψεων σε ιατρείο είναι δύο φορές

μεγαλύτερος μεταξύ των γυναικών όλων των ηλικιών σε σύγκριση με τους άνδρες.<sup>3,4</sup> Συγκεκριμένα, οι γυναίκες έχουν πενταπλάσιες πιθανότητες να νοσηλευτούν με πυελονεφρίτιδα, αλλά έχουν χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας (7,3 έναντι 16,5 θανάτους ανά 1000 περιπτώσεις), πιθανώς λόγω της πολύπλοκης φύσης των ουρολοιμώξεων στους άνδρες.<sup>1,3,4</sup>

Το πιο κοινό βακτήριο που σχετίζεται με λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος παραμένει το *Escherichia coli*, αλλά και άλλα αερόβια αρνητικά κατά gram βακτήρια και gram θετικά βακτήρια, όπως ο *Staphylococcus saprophyticus* και οι εντερόκοκκοι, που συχνά απομονώνονται.<sup>1</sup>

## ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των κλινικών χαρακτηριστικών, των παραγόντων κινδύνου και των μεθόδων διάγνωσης της ουρολοίμωξης σε παιδιά ηλικίας 3 μηνών έως 5 ετών καθώς και σε ενήλικες άνδρες και γυναίκες.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας στις διεθνείς βάσεις ηλεκτρονικών δεδομένων PubMed και Science Direct από την 1 Ιανουαρίου του 2008 έως τις 30 Απριλίου του 2019 με θέμα τα κλινικά χαρακτηριστικά, τους παράγοντες κινδύνου

και τις μεθόδους διάγνωσης της ουρολοίμωξης. Όσον αφορά την στρατηγική αναζήτησης στις βάσεις δεδομένων, χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω λέξεις-κλειδιά: “UTI”, “urinary tract infection”, “diagnostic method\*”, “woman”, “man”, “children”, “dipstick”, “detection”, “home test” και “detection. Τα κριτήρια αποκλεισμού που χρησιμοποιήθηκαν είναι οι μελέτες να μην είναι μελέτες περίπτωσης, άρθρα σύνταξης και γράμματα προς τον εκδότη, να μην έχουν γίνει πάνω σε ζώα και να μην έχουν δημοσιευτεί σε άλλη γλώσσα πέρα της αγγλικής.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από το σύνολο των δημοσιευμένων μελετών που διερευνήθηκαν, 28 τηρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα κλινικά χαρακτηριστικά και οι παράγοντες κινδύνου εξαρτώνται από το φύλο, την ηλικία και την κλινική εικόνα του ασθενούς. Οι τυπικές μέθοδοι διάγνωσης είναι οι δοκιμασίες με τη χρήση ειδικών ταινιών, η καλλιέργεια ούρων και η μικροσκοπία. Επιπρόσθετες μέθοδοι δείχνουν να είναι η κυτταρομετρία ροής, η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης και ο φθορισμός *in situ* υβριδισμός.

**Επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά ουρολοίμωξης**

*Ενήλικες άνδρες και γυναίκες*

Η ουρολοίμωξη μπορεί να περιλαμβάνει το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα ή/και ανώτερο ουροποιητικό συνδυαστικά.<sup>5,6,7,8</sup> Το φάσμα της νόσου κυμαίνεται από ασυμπτωματική βακτηριουρία έως συμπτωματική ουρολοίμωξη ακόμα και ουροσήψη-σηψαιμία που απαιτεί νοσηλεία. Η ασυμπτωματική βακτηριουρία είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από βακτηριουρία χωρίς κλασικά συμπτώματα που αποδίδονται στην ουροφόρο οδό.<sup>9</sup> Η σημασία της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας σχετίζεται με τη δυνατότητα εξέλιξης σε κλινικής ουρολοίμωξης στο 40-60% των περιπτώσεων.<sup>7</sup> Η συχνότητα εμφάνισης ασυμπτωματικής βακτηριουρίας αυξάνεται από 3,5% στον γενικό πληθυσμό σε 16% έως 18% σε ηλικίες άνω των 70 ετών, ενώ μερικές μελέτες αναφέρουν ότι επηρεάζει το 50% των ηλικιωμένων γυναικών.

Όσον αφορά τις γυναίκες, συμπτώματα μιας απλής ουρολοίμωξης περιλαμβάνουν δυσουρία (οδυνηρή ούρηση), συχνουρία, επιτακτικότητα (η επιθυμία να κενωθεί αμέσως η ουροδόχος κύστη) και αιματουρία (παρουσία αίματος στα ούρα).<sup>10</sup> Τα συμπτώματα από την κατώτερη ουροφόρο οδό, περιλαμβάνουν ειδικά συμπτώματα ερεθισμού της ουροδόχου κύστης (συχνουρία, δυσουρία, επιτακτικότητα), τα οποία είναι κοινά σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αποδίδονται είτε σε λοίμωξη του ουροποιητικού

συστήματος είτε σε υπερδραστηριότητα της ουροδόχου κύστης. Η αξιολόγηση των συμπτωμάτων από την κατώτερη ουροφόρο οδό σε αυτή την ομάδα των γυναικών περιπλέκεται περαιτέρω όταν υπάρχουν επιπλέον διαταραχές της πυέλου, όπως η πρόπτωση.<sup>11</sup> Επίσης η ανίχνευση του προβλήματος αυτού μπορεί να ανακαλύψει προβλήματα που έχουν σχέση με γλυκοζουρία, αιματουρία και πρωτεϊνουρία. Περιστασιακά, ο διαβήτης ανιχνεύεται από την παρουσία γλυκόζης στα ούρα. Επιπλέον, η πρωτεΐνη στα ούρα μπορεί να είναι πρώϊμος δείκτης νεφρικής νόσου. Η πολυουρία που προκαλείται είτε από διαβήτη είτε από νεφρικό παρεγχυματικό όγκο μπορεί να μιμείται τα συμπτώματα από την κατώτερη ουροφόρο οδό που προκαλούνται από τη καλοήγη υπερπλασία του προστάτη. Η διερεύνηση της αιματουρίας μπορεί να αποκαλύψει εναλλακτικές αιτιολογίες των συμπτωμάτων από την κατώτερη ουροφόρο οδό, συμπεριλαμβανομένου του ουροθηλιακού καρκίνου ή, των περιφερικών ουρητηρικών λίθων. Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης και το καρκίνωμα *in situ* μιμούνται εμφανώς τα συμπτώματα της καλοήγη υπερπλασία του προστάτη και μια λανθασμένη διάγνωση είναι δυνητικά καταστροφική.<sup>12</sup>

Όσον αφορά τους άντρες, οι ουρολοιμώξεις είναι λιγότερο συνηθισμένες, λόγω της αυξημένης απόστασης της ουρήθρας από την

ουροδόχο κύστη. Οι άντρες εμφανίζουν περιστασιακά λοιμώξεις της ουροφόρου οδού, αλλά παρατηρούνται συχνότερα σε άτομα με υπερτροφία του προστάτη, νεφρολιθίαση, καθετηριασμό της ουροδόχου κύστης, πρόσφατη κυστεοσκόπηση και ανοσοκαταστολή. Λόγω αυτών των συσχετίσεων, όλες οι ουρολοιμώξεις στους άνδρες πρέπει να θεωρούνται επιπλεγμένες. Περισσότερο από το 90% των ανδρών με εμπύρετη ουρολοίμωξη, με και χωρίς κλινικά συμπτώματα οξείας πυελονεφρίτιδας, εμφανίζουν εμπλοκή του προστάτη. Αυτό προκύπτει από την παροδική αύξηση του προστατικού ειδικού αντιγόνου (PSA) στους άνδρες με ουρολοίμωξη. Αν τα κλινικά συμπτώματα που υποδηλώνουν σημαντική συμμετοχή του προστάτη, όπως ο πόνος, η απόφραξη και ο πυρετός, συνοδεύουν την ουρολοίμωξη, χρησιμοποιείται ο όρος βακτηριακή προστατίτιδα. Περίπου το 10% των ανδρών που εμφανίζουν ένα επεισόδιο οξείας βακτηριακής προστατίτιδας μεταπίπτουν σε χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα και με περαιτέρω πρόοδο εμπίπτουν σε χρόνιο σύνδρομο προστατίτιδας / χρόνιας πυελικού πόνου σε ποσοστό.<sup>13</sup>

### *Ηλικιωμένοι*

Στους ανθρώπους μεγάλης ηλικίας παρατηρείται ότι η βακτηριουρία είναι ένας σημαντικός παράγοντας που ευθύνεται για την ουρολοίμωξη, η οποία διπλασιάζεται σε

συχνότητα για ανθρώπους ηλικίας άνω των 80 ετών.<sup>14</sup> Η επιτακτικότητα για ούρηση και η ακράτεια των ούρων εμφανίζονται συχνά σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας με προσβολή από ουρολοιμώση. Η οξεία δυσουρία (<1 εβδομάδα σε διάρκεια) είναι το πιο σημαντικό σύμπτωμα ουρολοίμωξης στους ηλικιωμένους.<sup>3</sup>

### *Παιδιά*

Στα παιδιά ηλικίας 3 μηνών έως 3 ετών η ουρολοίμωξη είναι ένα συνηθισμένο φαινόμενο που εντοπίζεται με την ανίχνευση διαφόρων παραμέτρων.<sup>15, 16</sup> Η παρουσία ουρολοίμωξης θα πρέπει να εξετάζεται με βάση την κλινική εικόνα, την ηλικία του παιδιού και τη σοβαρότητα των ασθενών. Ο ανεξήγητος πυρετός είναι ο πιο σημαντικός δείκτης και μπορεί να είναι το μόνο σύμπτωμα της παιδιατρικής ουρολοίμωξης, ειδικά σε βρέφη. Ο πυρετός, η σήψη, ο λήθαργος, ο παρατεταμένος ίκτερος, η αιματουρία, η κακή διατροφή, ο έμετος, η διάρροια, η ευερεθιστότητα, η θολερότητα, η δυσάρεστη οσμή ούρων και το κλάμα, είναι πιθανά συμπτώματα παρουσίας ουρολοίμωξης στα νεογνά και τα βρέφη.<sup>17</sup> Τα μεγαλύτερα παιδιά (ηλικίας άνω των 3 ετών) είναι σε θέση να εκφράζουν καλύτερα συγκεκριμένα συμπτώματα, όπως δυσουρία, συχνουρία, ακράτεια ούρων, πόνο στην κοιλιά ή στο πλευρό, υπερηβική δυσφορία και έμετο.<sup>17</sup>

### **Παράγοντες κινδύνου ουρολοίμωξης**

### *Ενήλικες άνδρες και γυναίκες*

Στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση η μείωση του κολπικού οιστρογόνου είναι πιθανώς ο πιο σημαντικός παράγοντας για ουρολοίμωξη μετά την εμμηνόπαυση. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για ουρολοίμωξη περιλαμβάνουν την ακράτεια ούρων, την τρέχουσα σεξουαλική δραστηριότητα, την κυστεοκήλη, τη προηγούμενη ουρογυναικολογική εγχείρηση, την ατελή κένωση της ουροδόχου κύστης και το ιστορικό μιας προηγούμενης ουρολοίμωξης κατά τα προεμμηνοπαυσιακά έτη.<sup>18</sup>

Στις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση, οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ουρολοίμωξης είναι η σεξουαλική δραστηριότητα, οι ουρογυναικολογικές χειρουργικές επεμβάσεις και οι κακές διατροφικές συνήθειες.<sup>19,20</sup>

Στους υγιείς άνδρες, παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ουρολοίμωξης σε υγιείς άνδρες περιλαμβάνουν τη σεξουαλική ζωή, την έλλειψη περιτομής, την παρουσία νεφρικής πέτρας και την υπερτροφία του προστάτη.<sup>13,19</sup>

### *Ηλικιωμένοι*

Σε ηλικιωμένους, ένας από τους ισχυρότερους παράγοντες πρόβλεψης για την ανάπτυξη της ουρολοίμωξης είναι το ιστορικό ουρολοίμωξης, το ιστορικό ακράτειας ούρων, η παρουσία κυστεοκήλης, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, η σεξουαλική δραστηριότητα, η υπερτροφία του προστάτη,

οι λειτουργικές και γνωστικές διαταραχές, όπως η άνοια, η νόσος του Πάρκινσον και το εγκεφαλικό επεισόδιο.<sup>8,20</sup>

### *Παιδιά*

Υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες κινδύνου που αφορούν συγκεκριμένα τον παιδιατρικό πληθυσμό, οι οποίοι περιλαμβάνουν:<sup>16</sup>

- Τα αγόρια χωρίς περιτομή: τα αγόρια χωρίς περιτομή < 3 μηνών έχουν πολύ υψηλότερο κίνδυνο ουρολοίμωξης από τα αγόρια με περιτομή της ίδιας ηλικίας.
- Άρρεν φύλο: Η φυσιολογική φίμωση στα αγόρια έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση φουσκάλων στην ακροποσθία, τον ερεθισμό και τη φλεγμονή του ουρηθρικού σωλήνα.
- Θήλυ φύλο: Βραχύτερη ουρήθρα, κακή υγιεινή, έλλειψη προστατευτικής τρίχας και ατροφία μεγάλων χειλέων λόγω έλλειψης οιστρογόνου σε κορίτσια προεφηβικής ηλικίας και χειλικές συμφύσεις.
- Αναβολή ούρησης: Το διάστημα χωρίς ούρηση πρέπει να είναι < 3 ώρες σε παιδιά σχολικής ηλικίας, αλλιώς συμβαίνει ατελής χαλάρωση της πύελου και συνεπώς ατελής εκκένωση της ουροδόχου κύστης.
- Δυσκοιλιότητα: Το υπερβολικά αυξημένο ορθό επηρεάζει την ευαισθησία και τη συσταλτικότητα της ουροδόχου κύστης.

### **Μέθοδοι διάγνωσης**

#### *Καλλιέργεια*



Η καλλιέργεια ούρων είναι το παραδοσιακό κύριο διαγνωστικό μέσο για τη διάγνωση των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος. Χρησιμοποιείται σε όλους τους ασθενείς που έχουν πυελονεφρίτιδα, στις έγκυες, σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, ηλικιωμένους, σε ασθενείς που έχουν υποτροπιάζοντα ουρολοίμωξη, άρρηνες ασθενείς ή σε οποιοσδήποτε άλλο ασθενή με τη διάγνωση επιπλεγμένων λοιμώξεων. Τα δείγματα για καλλιέργεια ούρων θα πρέπει να συλλέγονται πριν από τη χορήγηση αντιβιοτικών για να μεγιστοποιηθεί η διαγνωστική απόδοση και να αποφευχθούν τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Η καλλιέργεια ούρων θεωρείται θετική (όταν υπάρχει ανάπτυξη μεγαλύτερη ή ίση με  $10^5$  αποικίες ανά χιλιοστόλιτρο. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι μικρότεροι αριθμοί αποικιών μπορεί επίσης να είναι σημαντικοί σε ηλικιωμένους και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, καθώς οι χαμηλοί αριθμοί αποικιών μπορεί στην πραγματικότητα να υποδηλώνουν λοίμωξη της ουροφόρου οδού.<sup>1,14,21,22</sup>

Οι σημαντικότερες πληροφορίες που λαμβάνονται από τα αποτελέσματα της καλλιέργειας είναι η ταυτοποίηση του παθογόνου και ο έλεγχος ευαισθησίας.<sup>23</sup> Η βασισμένη στην καλλιέργεια του δείγματος διαγνωστική προσέγγιση, είναι ένας τρόπος λήψης πολύτιμων πληροφοριών για τα ουροπαθγόνα χωρίς τη χρήση ειδικού

εργαστηρίου μικροβιολογίας. Τα ούρα ενοφθαλμίζονται σε μέσα που περιέχουν διαφορετικά πρότυπα αντιβιοτικά και επωάζονται όλη τη νύχτα. Τα αποτελέσματα μπορούν να διαβαστούν και να ερμηνευθούν μετά από 24 ώρες, τα οποία είναι συνήθως ταχύτερα από τη συμβατική μικροβιολογική καλλιέργεια συμπεριλαμβανομένης της ανακαλλιέργειας για έλεγχο ευαισθησίας (48+ ώρες).<sup>24</sup>

### *Μικροσκοπία*

Η μικροσκόπηση σε δείγμα ούρων, ψάχνοντας για λευκοκύτταρα και βακτηρίδια, μπορεί να παρέχει άμεση διαγνωστική πληροφορία για να επιτρέψει την έναρξη της θεραπείας. Ωστόσο, αυτό απαιτεί την εξέταση από εκπαιδευμένο προσωπικό και εξειδικευμένο εξοπλισμό, εκτός αν υπάρχει εξοπλισμός και εμπειρογνωμοσύνη επί τόπου, συνεπάγεται τη μεταφορά του δείγματος σε εργαστήριο.<sup>26</sup> Η μικροσκόπηση πρέπει να πραγματοποιείται με πρόσφατα δείγματα ούρων. Η αυτοματοποιημένη μικροσκόπηση των ούρων χρησιμοποιώντας κυτταρομετρητές ροής χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο. Η αυτοματοποιημένη μικροσκόπηση μπορεί να παρέχει άμεσα ένα αρνητικό αποτέλεσμα χρησιμοποιώντας προκαθορισμένα κριτήρια με βάση τον αριθμό των βακτηρίων και των λευκοκυττάρων. Μόνο τα δείγματα που είναι θετικά με βάση τα κριτήρια της αυτοματοποιημένης μικροσκόπησης

αποστέλλονται για καλλιέργεια, μειώνοντας έτσι την επιβάρυνση του εργαστηριακού προσωπικού και των εργαστηριακών δαπανών.<sup>25</sup>

#### *Ανοσοχρωματογραφία*

Η ανοσοχρωματογραφία πλευρικής ροής είναι μια πολύ καλή επιλογή ως δοκιμασία διαλογής. Είναι οικονομική και σχετικά εύχρηστη, καθώς το δείγμα και τα αντιδραστήρια αναμιγνύονται σε ένα LoC χάρτου με μεταφορά υγρών που οδηγείται από τριχοειδή δράση και χρωματομετρική ανάγνωση. Το 2015, μια νέα δοκιμασία πλευρικής ροής βασισμένη σε αντίσωμα (RapidBac), η οποία είναι σήμερα εγκεκριμένη για κτηνιατρική χρήση, αξιολογήθηκε σε μια ανθρώπινη μελέτη για ταχεία ανίχνευση βακτηριουρίας.<sup>26</sup> Η δοκιμή αυτή αποτελείται από δύο μονοκλωνικά αντισώματα, ένα ειδικό για εντεροβακτηριακά και ένα ευρύτερο φάσμα αντισώματος έναντι Gram-αρνητικών και πολλών Gram-θετικών ειδών, συμπεριλαμβανομένων των *Staphylococcus*, *Enterococcus* και *Actinomyces spp.* Ωστόσο, σπάνια βακτήρια και μύκητες δεν ανιχνεύονται. Αυτός ο ανοσοπροσδιορισμός πλευρικής ροής είχε ευαισθησία 86% για δείγματα με  $\geq 10^3$  CFU/ml βακτηρίδια με ειδικότητα 94% όταν εξετάστηκε σε 966 δείγματα ανθρώπινων ούρων σε σύγκριση με την πρότυπη καλλιέργεια (καθορισμένη σε 100% ευαισθησία και ειδικότητα) και ευαισθησία 96 % για Gram-αρνητικά

βακτήρια που υπάρχουν σε αριθμούς  $\geq 10^4$  CFU/ml.<sup>26</sup>

#### *Κυτταρομετρία ροής*

Μια άλλη εργαστηριακή μέθοδος είναι η κυτταρομετρία ροής, η οποία στηρίζεται στην ταχεία διαλογή με βάση την ανίχνευση κυττάρων σε διάλυμα με σκέδαση φωτός. Έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές συσκευές και μπορεί να ανιχνεύσει τα περισσότερα βακτηριακά είδη και μύκητες. Η κυτταρομετρία ροής είναι ένα καλό σύστημα για την επιλογή δειγμάτων για περαιτέρω ανάλυση και έχει χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση θετικών δειγμάτων ούρων για περαιτέρω πολύπλοκες δοκιμές, όπως ανάλυση φασματομετρίας μάζας. Η αρχική εξέταση των δειγμάτων ούρων με κυτταρομετρία ροής μπορεί να βελτιώσει τη ροή εργασίας στο εργαστήριο με μείωση του αριθμού των δειγμάτων που αποστέλλονται για περαιτέρω ανάλυση. Ωστόσο, η κυτταρομετρία ροής είναι μόνο ένα μέσο παρακολούθησης της βακτηριουρίας, δεδομένου ότι δεν παρέχει ταυτοποίηση ειδών για οριστική διάγνωση.<sup>21,24</sup>

#### *Φθορισμός in situ υβριδισμός*

Ο φθορισμός in situ υβριδισμός βασίζεται σε μικροσκοπική ανίχνευση ιχνηθετών νουκλεϊνικών οξέων με σήμανση φθορισμού που υβριδοποιούνται σε συμπληρωματικούς στόχους. Ο φθορισμός in situ υβριδισμός χρησιμοποιείται ευρέως σε ερευνητικά





εργαστήρια και βρίσκει εφαρμογή στην κλινική διάγνωση για λοιμώδεις νόσους. Ένας κοινός στόχος για την ανίχνευση βακτηριδίων με υβριδισμό νουκλεϊκού οξέος, όπως ο φθορισμός *in situ* υβριδισμός, είναι το 16S ριβοσωμικό (r) RNA, ένα αναπόσπαστο συστατικό του βακτηριακού ριβοσώματος που περιέχει τόσο εξελικτικά διατηρημένες αλληλουχίες όσο και περιοχές που είναι μοναδικές για κάθε βακτηριακό είδος. Η ανίχνευση εξαρτάται από την ανάπτυξη ειδικών ανιχνευτών, αλλά η αφθονία αυτών των ειδικών ειδών αλληλουχιών διευκολύνει την ανίχνευση παθογόνων μέσω μοριακών μεθόδων. Ο ταχεία δοκιμασία φθορισμού *in situ* υβριδισμού μπορεί να υποβληθεί σε επεξεργασία μόλις σε 20 λεπτά με ευαισθησία και ειδικότητα > 96%. Η σχετικά υψηλή συγκέντρωση βακτηρίων σε δείγματα μολυσμένων ούρων μπορεί να επιτρέψει την άμεση εξέταση του δείγματος ούρων ενός ασθενούς με μια ταχεία δοκιμασία φθορισμού *in situ* υβριδισμού. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο φθορισμός *in situ* υβριδισμός είναι ένα ισχυρό εργαλείο για την ανίχνευση παθογόνων βακτηρίων. Οι τεχνικές φθορισμού *in situ* υβριδισμού μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ταχεία και ακριβή ταυτοποίηση των παθογόνων.<sup>21</sup>

### *Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης*

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης έχει αποτελέσει τη βάση της μοριακής βιολογίας

και της γενετικής έρευνας. Ένας ρόλος της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης για την άμεση διάγνωση ουρολοίμωξης διερευνάται από αρκετές εταιρείες που έχουν αναπτύξει συστήματα για την ανίχνευση παθογόνων που βασίζονται σε δοκιμασίες με τη χρήση ειδικών ταινιών. Το σύστημα SeptiFast real-time για την δοκιμασίες με τη χρήση ειδικών ταινιών είναι σήμερα εγκεκριμένο για την ταυτοποίηση παθογόνων παραγόντων από δείγματα ολικού αίματος. Για να διερευνηθεί η πιθανή προσαρμογή αυτής της μεθόδου στη διάγνωση της ουρολοίμωξης, το SeptiFast συγκρίθηκε απευθείας με την τυπική καλλιέργεια 82 δειγμάτων ούρων από 81 ασθενείς με υποψία ουρολοίμωξης. Η συμφωνία μεταξύ των δυο μεθόδων θετικών και αρνητικών ευρημάτων στους Gram-θετικούς, Gram-αρνητικούς και στους μύκητες ήταν 90%, 97% και 97% αντίστοιχα. Η δοκιμή SeptiFast είχε ευαισθησία και ειδικότητα 82% και 60%, αντίστοιχα, για την ανίχνευση μόλυνσης. Η ταυτότητα SeptiFast ήταν διαθέσιμη τουλάχιστον 43 ώρες πριν από την εμφάνιση της καλλιέργειας.<sup>21,26</sup>

### *Αιματολογική ανάλυση*

Οι καλλιέργειες αίματος θα πρέπει να προορίζονται για ασθενείς με υποψία σηψαιμίας δευτερογενώς προς ουρολοίμωξη καθώς και για νοσηλευόμενους ασθενείς ύποπτους για ουρολοίμωξη λόγω αιματογενούς εξάπλωσης. Επιπλέον, η

έλλειψη ανταπόκρισης στην αντιμικροβιακή θεραπεία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας θα πρέπει να οδηγήσει σε επαναλαμβανόμενες καλλιέργειες αίματος και ενδεχομένως μελέτες απεικόνισης, να αποκλείσει μια πέτρα, μάζα ή κάποιον άλλο παράγοντα που διατηρεί την νόσο σε ύφεση.<sup>21</sup>

#### *Δοκιμασίες με τη χρήση ειδικών ταινιών*

Είναι συνήθης πρακτική στα ιατρεία να χρησιμοποιούν δοκιμασίες με τη χρήση ειδικών ταινιών για την διάγνωση της ουρολοίμωξης. Οι δοκιμασίες με τη χρήση ειδικών ταινιών είναι ένα γρήγορο διαγνωστικό τεστ που μετρά τους δείκτες της πυουρίας και της βακτηριουρίας, δύο παράγοντες που συχνά σχετίζονται με την ουρολοίμωξη. Η πυουρία προσδιορίζεται με τη μέτρηση εστεράσης λευκοκυττάρων στα ούρα και η βακτηριουρία ανιχνεύεται χρησιμοποιώντας τη δοκιμή νιτρωδών. Παρόλο που τα λευκοκύτταρα και νιτρώδη δεν είναι πάντα θετικά σε δείγμα ούρων, η χρήση και των δύο δεικτών μαζί αυξάνει τη εγκυρότητα του αποτελέσματος. Η μέθοδος αυτή είναι ιδιαίτερα βολική, κατάλληλη για χρήση στο σπίτι, στο χειρουργείο ή στο κρεβάτι και απαιτεί λιγότερη ικανότητα από τη μικροσκοπία.<sup>11,22,25</sup>

Η ανάλυση των ούρων με τη χρήση δοκιμασιών με τη χρήση ειδικών ταινιών πρέπει να διεξάγεται σε περιβάλλον εξωτερικών ασθενών κυρίως για να

αποκλειστεί η πιθανότητα ουρολοίμωξης. Σε έναν ασθενή με χαμηλή πιθανότητα πρόκλησης ουρολοίμωξης, αν η ράβδος μέτρησης είναι αρνητική για εστεράση λευκοκυττάρων και νιτρώδη, αποκλείει την παρουσία λοίμωξης και μετριάζει την ανάγκη λήψης ούρων και καλλιέργειας αυτών. Τα υψηλά ψευδώς θετικά ποσοστά περιορίζουν την αποτελεσματικότητα των δοκιμασιών με τη χρήση ειδικών ταινιών.<sup>3</sup> Επιπλέον, η ανάλυση ούρων με ράβδους μπορεί να είναι μια αξιόπιστη μέθοδος διαλογής για τη διάγνωση της λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος και του σακχαρώδους διαβήτη, αλλά όχι για την πρωτεϊνουρία.<sup>27</sup>

#### **ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση των κλινικών χαρακτηριστικών, των παραγόντων κινδύνου και των μεθόδων διάγνωσης της ουρολοίμωξης σε παιδιά ηλικίας 3 μηνών έως 5 ετών καθώς και σε ενήλικες άνδρες και γυναίκες. Μετά από εκτενή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στις διεθνείς βάσεις δεδομένων PubMed και Science Direct, βρέθηκαν 28 μελέτες σχετικές με τω ανωτέρω θέμα. Από τα ευρήματα των 28 αυτών μελετών προκύπτει ότι τα κλινικά χαρακτηριστικά και οι παράγοντες κινδύνου ουρολοίμωξης διαφέρουν ανάλογα με το είδος της ουρολοίμωξης, το φύλο, την ηλικία και την ύπαρξη συννοσηροτήτων. Τέλος, οι

δοκιμασίες με τη χρήση ειδικών ταινιών και κυρίως η καλλιέργεια ούρων, κυριαρχούν ακόμα και σήμερα στη διάγνωση της ουρολοίμωξης, ωστόσο υπάρχουν και άλλες διαγνωστικές μέθοδοι και έχουν αρχίσει να αναπτύσσονται πολλές εναλλακτικές επιλογές στην διάγνωση της ουρολοίμωξης.

Ένα πολύ ενδιαφέρον εύρημα της παρούσας ανασκόπησης είναι ότι για τη διάγνωση της ουρολοίμωξης δεν θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μόνο τα κλινικά συμπτώματα και σημεία που παρουσιάζει ο ασθενής, αλλά θα πρέπει να λαμβάνεται ένα πλήρες ιστορικό και να διενεργούνται και οι απαραίτητες κατά περίπτωση διαγνωστικές δοκιμασίες, προκειμένου να τεκμηριωθεί η διάγνωση της ουρολοίμωξης. Η λανθασμένη διάγνωση μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τον ασθενή και οδηγεί σε αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών.<sup>28, 29</sup>

Ένα ακόμη σημαντικό εύρημα είναι ότι οι παράγοντες κινδύνου για ουρολοίμωξη δεν αφορούν μόνο το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς, αλλά και άλλους τομείς της καθημερινότητας του, όπως τη διατροφή και τη σεξουαλική του δραστηριότητα, καθώς και γενετικούς παράγοντες που αφορούν το φύλο. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι θα πρέπει λαμβάνονται όλα τα προληπτικά μέτρα για τη μείωση του κινδύνου πρόκλησης ουρολοίμωξης από τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου όπως τη διατροφή και τη σεξουαλική δραστηριότητα.<sup>30</sup>

Τέλος, το σημαντικότερο εύρημα της παρούσας ανασκόπησης είναι ότι θα πρέπει να γίνεται η επιλογή της κατάλληλης διαγνωστικής δοκιμασίας για τη διάγνωση της ουρολοίμωξης με βάση τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς αλλά και με βάση τις δυνατότητες που διαθέτει το μικροβιολογικό εργαστήριο που θα επισκεφθεί ο ασθενής.<sup>31</sup> Επιπλέον, θα πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες για τη σύγκριση της ευαισθησίας και της ειδικότητας των διαγνωστικών δοκιμασιών, αλλά και της ταχύτητας εξαγωγής αληθώς θετικών ή αρνητικών αποτελεσμάτων.<sup>8, 32</sup>

## ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση έχει αρκετούς περιορισμούς που θα πρέπει να αναφερθούν. Αρχικά, ένας περιορισμός είναι ότι, παρόλο που η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ήταν εκτενής, πιθανόν να υπάρχουν μελέτες οι οποίες δεν έχουν δημοσιευτεί σε επιστημονικά περιοδικά εισάγοντας στην ανασκόπηση σημαντικό συστηματικό σφάλμα «δημοσίευσης». Επίσης, ένας ακόμα περιορισμός που οδηγεί στην εισαγωγή ενός ακόμα σημαντικού σφάλματος είναι ότι ανασκοπήθηκαν μελέτες που είναι δημοσιευμένες μόνο στην αγγλική γλώσσα, γεγονός που σημαίνει ότι μπορεί να υπάρχουν μελέτες που αφορούν το συγκεκριμένο θέμα δημοσιευμένες σε άλλες γλώσσες και να μην έχουν συμπεριληφθεί. Τέλος, ακόμη ένας

περιορισμός είναι ότι το είδος της πλειοψηφίας των μελετών που έχουν δημοσιευτεί, δεν ανήκει στα υψηλά επίπεδα τεκμηρίωσης, όπως είναι οι συστηματικές ανασκοπήσεις, οι μετααναλύσεις και οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, γεγονός που οδηγεί στο ότι δεν μπορούν να προκύψουν ισχυρά συμπεράσματα από τη συγκεκριμένη ανασκόπηση.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το συμπέρασμα που προκύπτει από τη παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι ότι η ουρολοίμωξη αποτελεί τη συχνότερη λοίμωξη τόσο σε νοσοκομειακό όσο και στο επίπεδο της κοινότητας και για αυτό το λόγο είναι σημαντική η έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση προκειμένου να μην χάνεται πολύτιμος χρόνος για τον ασθενή αλλά και για να αποφευχθεί η αλόγιστη χρήση των αντιβιοτικών που αποτελεί ένα πρόβλημα με διεθνή αντίκτυπο. Θα πρέπει να διεξαχθούν περαιτέρω έρευνες οι οποίες θα έχουν ως βασικό στόχο τη σύγκριση διαφορετικών διαγνωστικών μεθόδων μεταξύ τους, με απώτερο σκοπό τη σύνταξη επικαιροποιημένων κατευθυντήριων οδηγιών για την επιλογή της κατάλληλης διαγνωστικής μεθόδου με βάση τα κλινικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του εκάστοτε ασθενούς.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Norris D, Young J. Urinary Tract Infections: Diagnosis and Management in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am* 2008;26 (2):413-430.
2. Long B, Koyfman A. The Emergency Department Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection. *Emerg Med Clin North Am* 2018;36(4):685-710.
3. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015;13(5):269-284.
4. Sheerin N. Urinary tract infection. *Medicine* 2011;39(7):384-389.
5. 1. Feitosa D, Silva M, Parada C. Accuracy of simple urine tests for diagnosis of urinary tract infections in low-risk pregnant women. *Rev Lat Am Enfermagem* 2009;17(4):507-513.
6. Korbel L, Howell M, Spencer J. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Paediatr Int Child Health* 2017;37(4):273-279.
7. Chenoweth C, Saint S. Urinary Tract Infections. *Infect Dis Clin North Am* 2011;25(1):103-115.
8. Rowe T, Juthani-Mehta M. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(1):75-89.



9. Demilie T, Beyene G, Melaku S, Tsegaye W. Diagnostic accuracy of rapid urine dipstick test to predict urinary tract infection among pregnant women in Felege Hiwot Referral Hospital, Bahir Dar, North West Ethiopia. *BMC Res Notes* 2014;7(1):481.
10. Giesen L, Cousins G, Dimitrov B, van de Laar F, Fahey T. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract* 2010;11(1):1-14.
11. Turner L, Beigi R, Shepherd J, Lowder J. Utility of dipstick urinalysis in peri- and postmenopausal women with irritative bladder symptoms. *Int Urogynecol J* 2013;25(4):493-497.
12. Hecht S, Hedges J. Diagnostic Work-Up of Lower Urinary Tract Symptoms. *Urol Clin North Am* 2016;43(3):299-309.
13. Wagenlehner F, Weidner W, Pilatz A, Naber K. Urinary tract infections and bacterial prostatitis in men. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27(1):97-101.
14. Marques L, Flores J, Barros Junior O, Rodrigues G, Mourão C, Moreira R. Epidemiological and clinical aspects of urinary tract infection in community-dwelling elderly women. *Braz J Infect Dis* 2012;16(5):436-441.
15. Mishra B, Srivastava S, Singh K, Pandey A, Agarwal J. Symptom-based diagnosis of urinary tract infection in women: are we over-prescribing antibiotics?. *Int J Clin Pract* 2012;66(5):493-498.
16. Cyriac J, Holden K, Tullus K. How to use urine dipsticks. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2016;102(3):148-154.
17. Tsai J, Lin C, Yang S. Diagnosis of pediatric urinary tract infections. *Urological Science* 2016;27(3):131-134.
18. Foster R. Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008;35(2):235-248.
19. Moore K, Day R, Albers M. Pathogenesis of urinary tract infections: a review. *J Clin Nurs* 2002;11(5):568-574.
20. Nicolle L. Urinary Tract Infections in the Older Adult. *Clin Geriatr Med* 2016;32(3):523-538.
21. Davenport M, Mach K, Shortliffe L, Banaei N, Wang T, Liao J. New and developing diagnostic technologies for urinary tract infections. *Nat Rev Urol* 2017;14(5):296-310.
22. Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. *Acta Paediatr* 2010;99(4):581-584.
23. Chu C, Lowder J. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219(1):40-51.

- 
24. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Chakraborty T, Wagenlehner F. Modern diagnostic methods for urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016;14(11):1047-1063.
25. Lunn A, Holden S, Boswell T, Watson A. Automated microscopy, dipsticks and the diagnosis of urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2009;95(3):193-197.
26. Kumar M, Das A. Emerging nanotechnology based strategies for diagnosis and therapeutics of urinary tract infections: A review. *Adv Colloid Interface Sci* 2017;249:53-65.
27. Zamanzad B. Accuracy of dipstick urinalysis as a screening method for detection of glucose, protein, nitrites and blood. *East Mediterr Health J* 2009;15(5):1323-1328
28. Boyd J, Barratt J. Interpretation and management of abnormal dipstick urinalysis. *Medicine* 2011;39(6):312-316.
29. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk M, Hummers-Pradier E. The Diagnosis of Urinary Tract Infection. *Dtsch Arztebl Int* 2010.
30. Stapleton A, Stamm W. PREVENTION OF URINARY TRACT INFECTION. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(3):719-733.
31. Córdoba G, Holm A, Sørensen T, Siersma V, Sandholdt H, Makela M et al. Use of diagnostic tests and the appropriateness of the treatment decision in patients with suspected urinary tract infection in primary care in Denmark – observational study. *BMC Fam Pract* 2018;19(1)
32. Wilson M, Gaido L. Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections in Adult Patients. *Clin Infect Dis* 2004;38(8):1150-1158.
-