

Λοιμώξεις ουροποιητικού σε άτομα με βλάβη του νωτιαίου μυελού

Ε. Φέσκου,¹ Χ. Κωνσταντινίδης²

¹Εργαστήριο Μικροβιολογίας

²Ουρολογικό Τμήμα, Εθνικό Ίδρυμα Αποκατάστασης Αναπήρων (ΕΙΑΑ)



Περίληψη

Τα άτομα με βλάβη σε οποιοδήποτε επίπεδο του νωτιαίου μυελού μπορεί να εμφανίζουν νευρογενείς διαταραχές ούρησης: εμφάνιση υψηλών ενδοκυστικών πιέσεων, υπόλειμμα ούρων μετά την ούρηση και ακράτεια. Όλα τα παραπάνω αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση ουρολοιμώξεων. Επιπλέον οι ενδεχόμενες περαιτέρω επιπλοκές των διαταραχών ούρησης (κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, λιθίαση, μεγάλο υπόλειμμα ούρων), αλλά και οι μέθοδοι διαχείρισης των ούρων συμβάλλουν με τη σειρά τους στη λοίμωξη των ουροφόρων οδών. Στην ανασκόπηση που ακολουθεί αναλύονται οι προδιαθεσικοί παράγοντες και διερευνάται η δυνατότητα αντιμετώπισης τους. Ιδιαίτερη μνεία γίνεται στην ασυμπτωματική μικροβιουρία που αποτελεί μια οντότητα στενά συνδεδεμένη με τις νευρογενείς διαταραχές ούρησης και δεν πρέπει να συγχέεται με την ουρολοίμωξη, καθώς όχι μόνο δεν απαιτεί θεραπεία, αλλά η θεραπεία της έχει αρνητικές απώτερες συνέπειες για τον ασθενή.



Λέξεις κλειδιά

Ουρολοίμωξη, βακτηριουρία, βλάβη νωτιαίου μυελού

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Ειρήνη Φέσκου

Χελιδονούς 32,

14564, Νέα Κηφισιά

Τηλ. 6972886842

e-mail: eirkiki32@yahoo.gr

Εισαγωγή

Η φυσιολογική λειτουργία του ουροποιητικού συστήματος είναι στενά συνδεδεμένη με τη λειτουργική ακεραιότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Η βλάβη του νωτιαίου μυελού (ΝΜ) μπορεί να έχει ως συνέπεια διαταραχές της ούρησης, τόσο κατά τη φάση πλήρωσης, όσο και κατά τη φάση κένωσης της κύστης. Οι διαταραχές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένες ενδοκυστικές πιέσεις και/ή υπόλειμμα ούρων, με ή χωρίς ακράτεια. Συνέπεια των ανωτέρω αποτελεί η κυστεοουρηθηρική παλινδρόμηση (ΚΟΠ), η εκκολπωμάτωση της κύστης και η λιθίαση. Όλα τα παραπάνω συντελούν στην αύξηση του κινδύνου λοιμώξεων των ουροφόρων οδών.¹⁻² Παρά τη βελτίωση των μεθόδων θεραπείας, η λοίμωξη του ουροποιητικού θεωρείται η δεύτερη αιτία θανάτου σε άτομα με βλάβη του ΝΜ.³ Επιπρόσθετα οι ουρολοιμώξεις είναι οι συχνότερες νοσοκομειακές λοιμώξεις με τις γνωστές επιπτώσεις για τον ασθενή και το κόστος νοσηλείας. Αρκεί να αναφερθεί ότι το 5-10% των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο, παθαίνουν λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, με συχνότερες από αυτές τις ουρολοιμώξεις (40-50%).⁴⁻⁵ Παράλληλα, στα άτομα με βλάβη του ΝΜ εμφανίζεται συχνά ασυμπτωματική μικροβιουρία. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η θετική καλλιέργεια ούρων να μην αποτελεί το θεμέλιο λίθο για τη διάγνωση της ουρολοιμώξης και επιπρόσθετα τα κλινικά σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης των ουροφόρων οδών να διαφοροποιούνται στα άτομα αυτά, καθώς η αισθητικότητα είναι επηρεασμένη ή απύουσα. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που ακολουθεί στοχεύει στην ανάδειξη των ιδιαιτεροτήτων που εμφανίζουν οι ουρολοιμώξεις στα άτομα με βλάβη του ΝΜ με σκοπό την πρόληψη και την κατάλληλη θεραπεία των λοιμώξεων από τη μια, αλλά και την αναγνώριση από την άλλη της ασυμπτωματικής μικροβιουρίας που δεν χρήζει αγωγής.

Επιπτώσεις της βλάβης του ΝΜ στη λειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού

Η φυσιολογική λειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού χαρακτηρίζεται από τον κεντρικό έλεγχο του αντανακλαστικού της ούρησης (αναστολή ή άρση της αναστολής του αντανακλαστικού) από τα ανώτερα κέντρα του εγκεφαλικού φλοιού. Η συγκέντρωση ούρων εντός της κύστης επιφέρει αύξηση της ενδοκυστικής πίεσης που μέσω τασεοϋποδοχών και προσαγωγών νευρικών ινών προκαλεί διέγερση του θωρακο-οσφυϊκού συμπαθητικού κέντρου (Θ₁₀-Ο₂). Προσαγωγές νευρικές ίνες μεταφέρουν το ερέθισμα στα κέντρα ούρησης της γέφυρας και από εκεί στα ανώτερα κέντρα του εγκεφαλικού φλοιού. Στη συνέχεια, αν δεν υπάρξει κεντρική καταστολή, εκδηλώνεται το αντανακλαστικό της ούρησης μέσω της ευοδωτικής συμπαθητικής νεύρωσης του εξωστήρα

και της σύσπασής του. Αν όμως η ούρηση δεν είναι επιθυμητή το αντανακλαστικό αυτό αναστέλλεται, καθώς κατιόντα σήματα αναστέλλουν τη συμπαθητική διέγερση στο επίπεδο του θωρακο-οσφυϊκού συμπαθητικού κέντρου και αυξάνουν τον μυϊκό τόνο του γραμμωτού σφιγκτήρα μέσω της σωματικής νεύρωσης από το πυελικό πλέγμα που σχηματίζεται από το I₂₋₄ επίπεδο.⁵ Από τα παραπάνω είναι σαφές ότι οποιαδήποτε βλάβη σε οποιοδήποτε επίπεδο του ΝΜ επιφέρει διαταραχές της λειτουργίας του κατώτερου ουροποιητικού. Οι διαταραχές αυτές διαφέρουν ανάλογα με το επίπεδο, το βαθμό (πλήρης ή ατελής) και την έκταση της βλάβης.⁶⁻⁷

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος ταξινομούνται στις λοιμώξεις του ανώτερου ουροποιητικού (*πυελονεφρίτιδα με ή χωρίς συνοδό νεφρικό ή περινεφρικό απόστημα*) και στις λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού (*κυστίτιδα, ουρηθρίτιδα, προστατίτιδα, ορχεοεπιδιδυμίτιδα*). Ανάλογα με την συνύπαρξη ή όχι λειτουργικών και ανατομικών διαταραχών του ουροποιητικού, ταξινομούνται επίσης σε επιπλεγμένες και μη επιπλεγμένες.⁸

Σήψη από ουρολοίμωξη ονομάζεται η σηπτική κατάσταση που συνοδεύει μια λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, όπως συμβαίνει στο 1-2% των περιπτώσεων της οξείας πυελονεφρίτιδας.

Υποτροπιάζουσα λοίμωξη του ουροποιητικού, συνήθως κυστίτιδα, θεωρείται η λοίμωξη που εμφανίζεται εντός 6-8 εβδομάδων μετά το πέρας της θεραπείας ενός προηγούμενου επεισοδίου και οφείλεται στο προ της θεραπείας μικροβιακό στέλεχος.

Επαναλοίμωξη χαρακτηρίζεται η επανεμφάνιση λοίμωξης εντός διμήνου μετά από ένα προηγούμενο επεισόδιο ουρολοίμωξης, που δεν συνδέεται με προηγούμενη θεραπεία και οφείλεται σε διαφορετικό μικροβιακό στέλεχος.⁸

Ιδιαίτερη οντότητα αποτελεί η *ασυμπτωματική μικροβιουρία*, καθώς αυτή δεν αποτελεί πραγματική λοίμωξη, παρά μόνο υποδηλώνει την παρουσία μικροβίων στα ούρα.

1. Παράγοντες κινδύνου λοίμωξης του ουροποιητικού σε άτομα με βλάβη του ΝΜ

1.1 Επίπεδο και βαθμός βλάβης του ΝΜ

Όσον αφορά στη σχέση μεταξύ του επιπέδου βλάβης του ΝΜ και ουρολοίμωξης υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες. Ορισμένοι μελετητές δε διαπίστωσαν σχέση μεταξύ μικροβιουρίας και επιπέδου βλάβης,⁹⁻¹⁰ ενώ άλλοι αναγνώρισαν την κάκωση της αυχενικής μοίρας ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου.¹¹⁻¹³ Οι Erickson και συν. ανέφεραν ότι τετραπληγικοί ασθενείς εμφανίζουν ουρολοιμώξεις 2,5 φορές συχνότερα σε σχέση με τους παραπληγικούς ασθενείς.¹³ Σχετικά με το βαθμό της βλάβης του ΝΜ, ασθενείς με πλήρη βλάβη

παρουσιάζουν ουρολοιμώξεις σε διπλάσια συχνότητα σε σύγκριση με ασθενείς με ατελή βλάβη.¹² Μελέτη σε γυναίκες με τετραπληγία και βλάβη μεγαλύτερης έκτασης έδειξε επίσης σχετικά μεγαλύτερο κίνδυνο λοιμώξεων του ουροποιητικού.¹⁴

Σύμφωνα με τα παραπάνω, αν και δεν συμφωνούν όλες οι μελέτες, θα μπορούσαμε να πούμε, ότι όσο πιο ψηλά είναι η βλάβη τόσο πιο μεγάλος είναι ο κίνδυνος για εμφάνιση ουρολοιμώξης.

1.2 Αυξημένες ενδοκυστικές πιέσεις

Η δυσλειτουργία του ουροποιητικού συστήματος έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες ενδοκυστικές πιέσεις και/ή υπόλειμμα ούρων.¹⁵ Ασθενείς με βλάβη του ΝΜ και με αυξημένη ενδοκυστική πίεση, εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα απομάκρυνσης μικροοργανισμών.¹⁶ Τόσο η ατελής κένωση της κύστης,¹⁷ όσο και οι υψηλές ενδοκυστικές πιέσεις,¹⁸⁻¹⁹ συνοδεύονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ουρολοίμωξης. Ασθενείς που χρησιμοποιούσαν για μεγάλο χρονικό διάστημα τον χειρισμό Crede, προκειμένου να αδειάσουν την κύστη τους, παρουσίασαν σοβαρές επιπλοκές στα ανώτερα τμήματα του ουροποιητικού (πυουρία 82%, διάταση ουρητήρα 60%, υδρονέφρωση 35% και νεφρική ανεπάρκεια 16%). Οι άνδρες εμφανίστηκαν πιο ευαίσθητοι στις βλάβες του ανώτερου ουροποιητικού σε σχέση με τις γυναίκες.²⁰ Σύμφωνα με τον Esclarin De Ruz και συν., σε ασθενείς με βλάβη του ΝΜ με υπερδραστήριο εξωστήρα, η συνύπαρξη δυσυνέργιας εξωστήρα - γραμμωτού σφιγκτήρα διπλασιάζει τον κίνδυνο ουρολοιμώξεων.¹¹

1.3 Κυστεοουρητηρική Παλινδρόμηση (ΚΟΠ)

Η παλινδρόμηση των ούρων θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου ουρολοιμώξεων.¹¹ ΚΟΠ εμφανίζεται σε 10% των ασθενών κατά τη διάρκεια των 4 ετών από τη βλάβη του ΝΜ.²¹ Παρόλο που η παλινδρόμηση είναι αποτέλεσμα της υψηλής ενδοκυστικής πίεσης, πρέπει να ελέγχεται και από κάποιον άλλο νευρολογικό μηχανισμό, καθώς ασθενείς με βλάβη μεταξύ του Θ₁₀-Ο₂ εμφανίζουν συχνότερα φαινόμενα παλινδρόμησης, σε σύγκριση με ασθενείς που εμφανίζουν βλάβη πάνω ή κάτω από αυτό το επίπεδο.²² Η βλάβη σε αυτό το επίπεδο πιθανά σχετίζεται με τους μηχανισμούς περισταλτισμού του ουρητήρα.

1.4 Δημογραφικοί και κοινωνικοί παράγοντες

Η ηλικία, το επίπεδο μόρφωσης, το εισόδημα και η σεξουαλική δραστηριότητα δεν αναφέρονται ως επιβαρυντικοί παράγοντες κινδύνου ουρολοιμώξεων.²³ Ως παράγοντας κινδύνου ουρολοιμώξεων σε άτομα με βλάβη ΝΜ αναφέρεται η ηλικία άνω των 40 ετών.¹¹ Κλι-

νικά και πειραματικά δεδομένα αναφέρουν ότι η ανιούσα οδός είναι η πιο συνήθης πηγή μόλυνσης, ιδιαίτερα από μικροοργανισμούς εντερικής προέλευσης (*Escherichia coli* και άλλα εντεροβακτηριακά). Οι Bennett και συν. αναφέρουν ότι οι γυναίκες εμφανίζουν συχνότερα λοιμώξεις των ουροφόρων οδών, ειδικά από εντεροπαθογόνους μικροοργανισμούς,²⁴ καθώς η γυναικεία ουρήθρα είναι βραχεία και το στόμιο της βρίσκεται σε περιοχή πλούσια σε μικρόβια της γεννητικής περιοχής. Επίσης λόγω της ανιούσας οδού ως πηγή λοίμωξης, αυξημένος κίνδυνος παρατηρείται μετά από καθετηριασμό ή ουρολογικές παρεμβάσεις στην ουρήθρα.²⁴

1.5 Τρόποι διαχείρισης των ούρων

1.5.1 Καθετηριασμός κύστης

Διαλείπων καθετηριασμός: Ο διαλείπων καθετηριασμός κατά την περίοδο αποκατάστασης, φαίνεται να μειώνει το ποσοστό ουρολοιμώξεων και ουσιαστικά να εξαλείφει πολλές από τις επιπλοκές που σχετίζονται με τη χρήση μόνιμου καθετήρα.²⁵⁻²⁶ Παρόλα αυτά ο διαλείπων καθετηριασμός είναι δυνατό να παρουσιάσει και ορισμένες επιπλοκές όπως τραυματική κάκωση ουρήθρας και ουρηθρορραγία (άμεσες) ή στένωση ουρήθρας και υποτροπιάζουσες επιδιδυμίτιδες (απώτερες). Σε μια μελέτη, άτομα με βλάβη του ΝΜ, στα οποία χρησιμοποιήθηκε καθαρός διαλείπων καθετηριασμός για περίοδο μεγαλύτερη των 5 ετών, εμφάνισαν στένωση ουρήθρας σε ποσοστό 19% και επιδιδυμίτιδα σε ποσοστό 28,5%.²⁵ Η εμφάνιση των παραπάνω επιπλοκών φαίνεται να αυξάνεται με τον αριθμό των ετών που εφαρμόζεται ο καθαρός διαλείπων καθετηριασμός.²⁵ Έρευνα υποστηρίζει τη χρήση άσηπτου διαλείποντα καθετηριασμού στην οξεία φάση της νευρογενούς κύστης,²⁷ και συμφωνεί με μελέτη κατά την οποία ελάχιστα περιστατικά βακτηριουρίας και ουρολοίμωξης παρατηρήθηκαν με την χρήση στείρου διαλείποντα καθετηριασμού σε σύγκριση με την χρήση μη στείρας διαδικασίας.²⁸ Από την άλλη πλευρά αναφέρονται αντιφατικά αποτελέσματα όσον αφορά στην αξία των στείρων τεχνικών ή τεχνικών χωρίς απευθείας άγγιγμα του καθετήρα, σε σύγκριση με τον καθαρό διαλείποντα καθετηριασμό, καθώς δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις του κινδύνου που συνδέεται με παράγοντες ψυχολογικούς, συμπεριφοράς και υγιεινής.²⁹

Οι υδρόφιλοι καθετήρες για καθαρό διαλείποντα καθετηριασμό σχετίζονται με χαμηλότερα ποσοστά μακροπρόθεσμων επιπλοκών (στένωση ουρήθρας) και πιθανόν να προκαλούν μικρότερου βαθμού βακτηριουρία.³⁰ Ένα άλλο είδος καθετήρα, με θηκάρι εισαγωγής, το οποίο παρακάμπτει τα πρώτα 1,5 εκατοστά της ουρήθρας, φαίνεται να μειώνει την εμφάνιση ουρολοιμώξεων σε νοσηλευόμενους άνδρες με βλάβη ΝΜ.³¹

Μόνιμος ουρητηρικός καθετηριασμός: Οι μόνιμοι κα-



θετήρες αποτελούν τον μεγαλύτερο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης επιπλεγμένων ουρολοιμώξεων.³² Θεωρούνται υπεύθυνοι για τις περισσότερες νοσοκομειακές ουρολοιμώξεις, σε ποσοστό 3-10% την ημέρα και με εμφάνιση μικροβιουρίας στο 100% των ασθενών κατά τη μακροχρόνια χρήση τους.³³ Οι καθετήρες με επικάλυψη αργύρου είναι πιο αποτελεσματικοί στην πρόληψη των ουρολοιμώξεων στους ασθενείς που χρειάζονται βραχυπρόθεσμο καθετηριασμό και μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής ουρολοιμώξης και βακτηριαιμίας σε σύγκριση με τους απλούς καθετήρες.³⁴⁻³⁵ Για βραχυπρόθεσμους καθετηριασμούς, που δεν υπερβαίνουν τις 2-3 εβδομάδες, η χρήση καθετήρων εμποτισμένων με νιτροφουραζόνη (nitrofurazone), μινοκυκλίνη (minocycline) και ριφαμπικίνη (rifampin) μειώνει τον κίνδυνο πρόκλησης ουρολοιμώξης.³⁶⁻³⁷

Μόνιμος υπερηβικός καθετηριασμός: η χρήση μόνιμου υπερηβικού καθετήρα αποτελεί έναν αποτελεσματικό τρόπο παροχέτευσης της κύστης, σε ασθενείς με βλάβη ΝΜ, με χαμηλό ποσοστό λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος.³⁸⁻³⁹ Ο υπερηβικός καθετηριασμός μπορεί να είναι ένας εναλλακτικός τρόπος παροχέτευσης για γυναίκες ασθενείς, οι οποίες δεν μπορούν να εκτελέσουν αυτοκαθετηριασμό.⁴⁰ Μειονέκτημα του υπερηβικού καθετηριασμού είναι η συνεχής παρουσία του καθετήρα (ξένου σώματος) εντός της κύστης, γεγονός που σχετίζεται με τη δημιουργία λιθίασης του ουροποιητικού (ποσοστό 9%), σε σύγκριση με τον διαλείποντα καθετηριασμό (ποσοστό 4%), σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 9 χρόνια.⁴¹ Αντίθετα, ο χρόνιος ερεθισμός από τον καθετήρα δεν συνοδεύεται με αυξημένη εμφάνιση καρκίνου της κύστης, σε σύγκριση με τον διαλείποντα καθετηριασμό.⁴² Οι Nomura και συν. αναφέρουν ότι το 25% των ασθενών τους με μακράς διάρκειας χρήση υπερηβικού καθετήρα εμφάνισε λιθίαση της κύστης, η οποία συνοδεύτηκε με pH ούρων >7,24.⁴³ Η υπερηβική παροχέτευση σε ασθενείς με νευρογενείς διαταραχές ούρησης προτιμάται έναντι του ουρηθρικού καθετηριασμού, καθώς φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο ουρηθρίτιδας, ορχεοεπιδιδυμίτιδας, αποστήματος των όρχεων και ουρηθρικής διάβρωσης, σε σύγκριση με τον μόνιμο καθετηριασμό.^{32,44}

Περιπεϊκές συσκευές συλλογής ούρων - περιπεϊκοί "καθετήρες": οι περιπεϊκοί καθετήρες χρησιμοποιούνται σε άρρηνες ασθενείς για τη διαχείριση της ακράτειας, όχι όμως της κένωσης της κύστης. Η εφαρμογή τους συνοδεύεται από τον ίδιο βαθμό κινδύνου λοίμωξης του ουροποιητικού, όπως στην χρήση του διαλείποντα καθετηριασμού.¹¹ Παρόλα αυτά οι περιπεϊκοί καθετήρες δε διασφαλίζουν την ολική παροχέτευση της κύστης, ενώ μπορεί, σε περιπτώσεις κακής εφαρμογής, να θεωρηθούν αίτιο απόφραξης.⁴⁵ Συνιστάται η καθημερινή αλλαγή του περιπεϊκού καθετήρα, παρότι δεν

έχει αναφερθεί αύξηση των λοιμώξεων σε μη καθημερινή αλλαγή.⁴⁶ Επιπλέον, παρόλο που οι περιπεϊκοί καθετήρες είναι εξωτερικοί, φαίνεται να σχετίζονται σε ένα βαθμό με αποικισμό της ουρήθρας από παθογόνα μικρόβια. Συνοδεύονται από λοιμώξεις από *Pseudomonas* spp.⁴⁷ και *Klebsiella* spp.,⁴⁸ λόγω αποικισμού των περιοχών της ουρήθρας, του περινέου, του πέους και του ορθού από τους παραπάνω μικροοργανισμούς. Επιπλέον ο ουροσυλλέκτης αποτελεί μια πολύ καλή δεξαμενή μικροοργανισμών. Σε άρρηνες ασθενείς που χρησιμοποιούσαν περιπεϊκό καθετήρα, η καλλιέργεια των ούρων του ουροσυλλέκτη απέβη κατά 73% θετική για *Pseudomonas* spp., παρότι το ποσοστό βακτηριουρίας ήταν πολύ μικρότερο.^{49,50} Επίσης, η παρουσία του περιπεϊκού καθετήρα σχετίζεται με τον αποικισμό της ουρήθρας από *Pseudomonas* spp.⁵¹

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η χρόνια χρήση περιπεϊκού καθετήρα και ουροσυλλέκτη, προδιαθέτει για τον αποικισμό του ασθενούς και την ανιούσα εισαγωγή μικροοργανισμών στην πρόσθια ουρήθρα.

1.6 Βιομεμβράνη (biofilm)

Με βάση τα χαρακτηριστικά ανάπτυξής τους σε εμπλουτισμένα υγρά και στερεά υλικά, οι μικροοργανισμοί περιγράφονται αρχικά ως μη προσκολλημένα "αιωρούμενα" κύτταρα (planktonic).⁵² Σήμερα όμως, είναι πλέον γνωστό ότι τα βακτήρια στο φυσικό τους περιβάλλον βρίσκονται κατά κανόνα προσκολλημένα σε κάποια, βιολογική ή μη, επιφάνεια. Είναι επίσης γνωστό ότι οι προσκολλημένοι μικροοργανισμοί κάτω από κατάλληλες συνθήκες σχηματίζουν πολύπλοκες δομές, τις βιομεμβράνες. Οι δομές αυτές σχηματίζονται καθώς οι μικροοργανισμοί περιβάλλονται από στρώμα εξωκυττάρου πολυμερούς EPS (exopolysaccharide) που οι ίδιοι παράγουν.⁵²⁻⁵³ Τα βακτήρια είναι οι καλύτερα μελετημένοι μικροοργανισμοί σε σχέση με τον αποικισμό επιφανειών και την επακόλουθη δημιουργία βιομεμβράνης. Μύκητες, πρωτόζωα, ιοί και φύκη έχουν επίσης απομονωθεί από αντίστοιχο εξωκυττάρου υλικό σε άμεση επαφή με οργανικές ή ανόργανες επιφάνειες.⁵⁴ Η σταθερή προσκόλληση μικροβίων στις υποκείμενες επιφάνειες και η δημιουργία βιομεμβρανών δημιουργεί σημαντικά και συχνά δυσεπίλυτα προβλήματα στην ιατρική κοινότητα, αλλά και στη βιομηχανία.⁵⁵ Οι *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* και η *Pseudomonas aeruginosa* αποικίζουν συχνά εμφυτευμένες ιατρικές συσκευές, όπως βηματοδότες, ενδοφλέβιους καθετήρες, ουροκαθετήρες, προσθετικά αρθρικά εμφυτεύματα και καρδιακές βαλβίδες. Αποικίζουν επίσης και παθολογικούς ιστούς, όπως αναπνευστικό επιθήλιο σε ασθενείς με κυστική ίνωση ή κυστικός βλεννογόνος σε ασθενείς με νευρογενή κύστη δημιουργώντας βιομεμβράνες, προδιαθέτοντας με τον τρόπο αυτό σε χρόνιες και συχνά ανθεκτικές στη θεραπεία λοιμώξεις.⁵⁶

Βακτηριακές βιομεμβράνες παρατηρούνται στο 73% των ασθενών με βλάβη NM που χρησιμοποιούν διαλείποντα καθετηριασμό,⁵⁷ ενώ δεν έχει βρεθεί καμία συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας βιομεμβράνης και συμπτωμάτων.⁵⁸ Οποσδήποτε όμως, η παρουσία προσκόλλησης >20 βακτηρίων σε κάθε κύτταρο της κύστης φαίνεται να σχετίζεται με τη συμπτωματολογία λοίμωξης.⁵⁹ Βακτηριακά κύτταρα αποσπώνται μεμονωμένα ή κατά ομάδες από τις ανώτερες στιβάδες της βιομεμβράνης, κυκλοφορούν στα ούρα και προσπαθούν να προσκολληθούν σε νέο πιο ευνοϊκό για την ανάπτυξή τους υπόστρωμα. Αυτά τα αποσπώμενα βακτήρια μπορεί να προκαλέσουν συστηματική λοίμωξη.^{55,60}

2. Ουρολοίμωξη σε ασθενή με βλάβη του NM

2.1 Κλινική εικόνα

Η ιδιαιτερότητα των ατόμων με βλάβη NM έγκειται στο ότι, αφενός η ασυμπτωματική μικροβιουρία είναι δεδομένη, και αφετέρου η διαταραχή της αισθητικότητας έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη σαφούς συμπτωματολογίας ουρολοίμωξης. Ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει προσεκτικά τον ασθενή προκειμένου να αποφανθεί αν μια θετική ουροκαλλιέργεια αποκαλύπτει λοίμωξη ή πρόκειται για ασυμπτωματική μικροβιουρία. Επιπρόσθετα, η ύπαρξη πυρετού δε θα πρέπει να αποδίδεται σε ουρολοίμωξη, αν το μόνο θετικό σημείο είναι η μικροβιουρία, εφόσον δεν αποκλειστούν άλλες πιθανές αιτίες πυρετού. Περίπου το 45% των εμπύρετων καταστάσεων σε αυτούς τους ασθενείς πιθανολογείται ότι οφείλεται σε λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος.⁶¹ Άλλες αιτίες πυρετού είναι οι λοιμώξεις του αναπνευστικού, καθώς και θρομβοεμβολικά επεισόδια, ενώ η σηπτική κατάσταση στους τετραπληγικούς μπορεί να εμφανιστεί και ως υποθερμία.⁶² Το 10% των εμπύρετων επεισοδίων μπορεί να είναι αποτέλεσμα δυσλειτουργίας στον έλεγχο της θερμοκρασίας και όχι λοίμωξης.⁶³ Η συνύπαρξη αυξημένων τιμών των δεικτών φλεγμονής (TKE, CRP), καθώς και η εικόνα της γενικής αίματος, θα πρέπει επίσης να συναξιολογηθούν.

Η ουρολοίμωξη συνοδεύεται από ούρα θολερά, με μικρόβια άνω των 10⁵ CFU/ml και συμπτώματα όπως πυρετός, πόνος στην πλάγια οσφυϊκή (νεφρική) χώρα (σε λοίμωξη του ανώτερου ουροποιητικού) και εφόσον ο ασθενής έχει αισθητικότητα σε αυτό το επίπεδο, επίταση των απωλειών ούρων, συχνουρία και αύξηση της σπαστικότητας. Χαρακτηριστικό σύμπτωμα αποτελεί η ελάττωση της κυστικής λειτουργικής χωρητικότητας και η επιδείνωση του συνδρόμου υπερδραστήριας κύστης, στις περιπτώσεις νευρογενούς υπερδραστήριου εξωστήρα, ή η διακοπή ανταπόκρισης στη μέχρι τότε καλά ρυθμισμένη αγωγή για την αυξημένη εξωστηρια-

κή δραστηριότητα.^{9,11} Η συχνότητα των επεισοδίων ουρολοίμωξης σε ασθενείς με βλάβη NM είναι 2,5 επεισόδια ανά ασθενή το χρόνο.¹¹

Η βακτηριαμία και η σήψη εμφανίζονται σε ποσοστό >1% στους ασθενείς με βλάβη του NM,⁶⁴ με το ουροποιητικό να θεωρείται η πιο συχνή πηγή προέλευσης.⁶⁴⁻⁶⁵ Η βακτηριαμία στους ασθενείς αυτούς συνοδεύεται με πυρετό σε ποσοστό >90%, υπόταση 17% και θάνατο σε ποσοστό περίπου 15%.⁶⁴⁻⁶⁵ Περίπου 20-25% των επεισοδίων χαρακτηρίζεται από πολυμικροβιακές λοιμώξεις. Η βακτηριαμία είναι πιο συχνή σε τετραπληγικούς ασθενείς και σε ασθενείς με πλήρη βλάβη του NM.⁶⁶ Χειρισμοί στον ουρογεννητικό σωλήνα θεωρούνται παράγοντες κινδύνου βακτηριαμίας.⁶⁵

2.2 Εργαστηριακά ευρήματα

Σε ασθενείς με βλάβη NM, βρέθηκε ότι η χρήση αντιδραστηρίων ταινιών και μικροσκοπικής εξέτασης είχαν την ίδια αξία, όσον αφορά τον προληπτικό έλεγχο βακτηριουρίας που διαγνώστηκε με την ουροκαλλιέργεια.⁶⁷ Η χρήση ταινιών σε συνδυασμό με την κλινική παρατήρηση ήταν καλύτερη μέθοδος διάγνωσης ουρολοίμωξης, παρά η κλινική παρατήρηση μόνη της.⁶⁸ Επιπλέον, η θολερότητα στη μακροσκοπική εξέταση των ούρων φαίνεται αρκετά σημαντική στη διάγνωση ουρολοίμωξης "παρά την κλίνη" του ασθενούς στα τμήματα επειγόντων περιστατικών, για ασθενείς νεότερους των 21 ετών.⁶⁹

Μικροβιολογία - Ουροκαλλιέργειες: ο αποικισμός των ουροφόρων οδών συχνά έπεται του αποικισμού του ουρογεννητικού σωλήνα, του περινέου ή της ουρήθρας με εντεροπαθογόνους μικροοργανισμούς.^{50,70-71} Σε μια μελέτη 15 ενήλικων ανδρών με βλάβη NM και άλλων νευρογενών δυσλειτουργιών της ούρησης, η φυσιολογική χλωρίδα των περιοχών του περινέου, του πέους και της ουρήθρας, συγκρίθηκε με τη χλωρίδα 10 ατόμων μαρτύρων που δεν παρουσίαζαν νευρογενείς διαταραχές της ούρησης.⁷² Οι επικρατέστεροι μικροοργανισμοί στην ομάδα μαρτύρων ήταν οι Gram-θετικοί κόκκοι και τα διφθεροειδή. Στα άτομα με νευρογενή διαταραχή ούρησης οι μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν από την χλωρίδα δέρματος περιλαμβάνουν *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* και *Enterococcus*.⁷² Επιπλέον, σε άλλες μελέτες ατόμων με βλάβη NM σε σύγκριση με ασθενείς που δεν παρουσιάζουν βλάβη, η παρουσία μικροοργανισμών *E.coli* και *Klebsiella* spp. είναι μικρότερη, ενώ παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα λοιμώξεων από *Pseudomonas*, *Proteus* και *Serratia*.⁶⁶ Οι Esclarin De Ruz και συν. αναφέρουν ότι, σε θετικές καλλιέργειες, σε 45% απομονώθηκε *E.coli*, 36% εντεροβακτηριακά, 15% *P. aeruginosa*, 15% *Acinetobacter* spp., 12% *Enterococcus* spp., 6% άλλοι μικροοργανισμοί και 26% πολλαπλά είδη.¹¹ Σε άλλη μελέτη, σε 43 από 50



άτομα με βλάβη NM απομονώθηκαν στα ούρα τα ίδια είδη μικροοργανισμών με εκείνα από διάφορες περιοχές του δέρματος, περιλαμβανομένων των περιοχών του περινέου, της περιουρηθρικής και της περιγεννητικής περιοχής.⁶⁹ Σε ποσοστό 50% των περιπτώσεων ο ίδιος μικροοργανισμός απομονώθηκε από την πρόσθια περιοχή της ουρήθρας, καθώς και από την κύστη.⁷³ Επίσης σημαντικός θεωρείται και ο τρόπος εισαγωγής των καθετήρων, ο οποίος φαίνεται να προκαλεί μια αύξηση περίπου 10 φορές του αριθμού των αποικιών της κύστης.⁷³

Τα παραπάνω αποτελέσματα αποδεικνύουν τον σημαντικό ρόλο του βακτηριακού αποικισμού του δέρματος και της ουρήθρας ως πηγή εισαγωγής μικροοργανισμών στην κύστη, μέσω των καθετήρων.

Χειρισμοί του προς ανάλυση δείγματος των ούρων: η πρώτη και βασικότερη προϋπόθεση για την επιτυχία της εξέτασης αυτής είναι το κατάλληλο δείγμα, δηλαδή ούρα που να μην έχουν επιμολυνθεί με μικρόβια που φυσιολογικά υπάρχουν στο στόμιο της ουρήθρας και σε αφθονία και ποικιλία στην όλη περινεϊκή περιοχή ή ακόμη και στο δοχείο της συλλογής των ούρων, αν έτυχε να μην είναι καλά αποστειρωμένο. Η δεύτερη προϋπόθεση είναι να μη δοθεί ευκαιρία στα λίγα μικρόβια, που κατά πάσα πιθανότητα έπεσαν στο δείγμα, να αναπτυχθούν. Μέχρι μια ώρα μετά τη συλλογή του δείγματος τα ούρα μπορεί να μείνουν αναλλοίωτα όσον αφορά στον αριθμό των μικροβίων. Οι τρόποι λήψεως του προς καλλιέργεια δείγματος των ούρων είναι οι εξής:⁷⁴

- Λήψη ούρων μέσου ρεύματος φυσικής ούρησης
- Λήψη ούρων με καθετηριασμό της κύστης
- Λήψη ούρων με παρακέντηση μόνιμου καθετήρα
- Λήψη ούρων με παρακέντηση της ουροδόχου κύστης

Η λήψη ούρων από το μέσο φυσικής ροής ούρων είναι ο λιγότερο επεμβατικός τρόπος συλλογής δείγματος. Η παρακέντηση της ουροδόχου κύστης, αν και είναι ο πιο επεμβατικός τρόπος, ενέχει τους μικρότερους κινδύνους επιμόλυνσης. Ο καθετηριασμός της κύστης με σκοπό τη συλλογή ούρων θα πρέπει να γίνει κάτω από αυστηρά άσηπτες συνθήκες.

Πυουρία: Η σημασία της πυουρίας σε ασθενείς με βλάβη NM, σε συνδυασμό με την εφαρμογή διαλειπόντων καθετηριασμών ή μόνιμου καθετήρα, είναι συχνά δύσκολο να αξιολογηθεί. Η αλλαγή καθετήρα Foley σε συμπτωματικούς ασθενείς προκαλεί αύξηση των πυοσφαιρίων χωρίς να επηρεάζει το μικροβιακό στέλεχος ή τον αριθμό των αποικιών.⁷⁵ Θετική ουροκαλλιέργεια (> 105 αποικίες CFU/ml), με παρουσία >50 πυοσφαιρίων κατά οπτικό πεδίο (μεγέθυνση 400 x), συνοδεύεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πυρετού.⁷⁶ Επιπλέον, Gram-θετικοί μικροοργανισμοί, όπως *S. epidermidis*, *E. faecalis*, συνοδεύονται από

μικρό αριθμό πυοσφαιρίων, παρά την εμφάνιση μεγάλου αριθμού αποικιών, ενώ Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί συνοδεύονται από σημαντική πυουρία.⁷⁷ Σύμφωνα με τα παραπάνω, σημαντική πυουρία συνδέεται με την παρουσία καθετήρων, λοίμωξη από Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς, καθώς και με τη βακτηριακή διήθηση ιστών.

Βακτηριουρία: Συγκριτικές μετρήσεις είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν σε αυτές τις ομάδες ασθενών, λόγω των διαφορετικών ορισμών της βακτηριουρίας και της λοίμωξης των ουροφόρων οδών, των διαφορετικών μεθόδων παροχέτευσης των ούρων, καθώς και τον διαχωρισμό της βλάβης σε οξεία, υποξεία, χρόνια ή ολική και μερική. Το 1992, σύμφωνα με το National Institute on Disability Rehabilitation Research, ορίστηκε ως σημαντική βακτηριουρία αριθμός αποικιών $\geq 10^2$ CFU/ml ουροπαθολόγων μικροβίων σε λήψη με καθετηριασμό, $\geq 10^4$ CFU/ml σε λήψη με καθαρή ούρηση και οποιαδήποτε ανιχνεύσιμη συγκέντρωση ουροπαθολόγων σε δείγματα από μόνιμο καθετήρα ή υπερηβική παρακέντηση.¹⁻² Άλλοι μελετητές συνεχίζουν να θεωρούν τη συγκέντρωση $\geq 10^5$ CFU/ml ούρων ως κριτήριο σημαντικής βακτηριουρίας ακόμα και σε δείγματα λήψης με καθετηριασμό.^{9,11} Οι Waites και συν. αναφέρουν ότι οι ασθενείς με παρουσία $\geq 10^5$ CFU/ml ούρων, έχουν 10% κίνδυνο εμφάνισης εμπύρετου επεισοδίου, ενώ η παρουσία πυουρίας συνδέεται περισσότερο με πυρετό και ρίγος.⁹

Στους ασθενείς που εφαρμόζουν διαλείποντες καθετηριασμούς η πηγή της βακτηριουρίας ήταν το ανώτερο ουροποιητικό σε ποσοστό 40%, ενώ το κατώτερο ουροποιητικό σε 60%.⁷⁸ Η πυουρία ήταν πολύ μεγαλύτερη σε ασθενείς με λοίμωξη του ανώτερου ουροποιητικού.⁷⁹

3. Ασυμπτωματική μικροβιουρία

Ως ασυμπτωματική μικροβιουρία ορίζεται η παρουσία σημαντικού αριθμού μικροβίων στα ούρα ($\geq 10^5$ CFU/ml) σε ασθενείς χωρίς κλινικά συμπτώματα ή σημεία λοίμωξης.⁸⁰ Η συχνότητα εμφάνισης ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία των ασθενών, το φύλο και την παρουσία ή όχι λειτουργικών ή ανατομικών ανωμαλιών του ουροποιητικού. Ο καθετηριασμός της ουροδόχου κύστης είναι ο σημαντικότερος προδιαθεσικός παράγοντας ανάπτυξης ασυμπτωματικής μικροβιουρίας. Στους νοσοκομειακούς ασθενείς που φέρουν καθετήρα συνδεδεμένο με ανοιχτό σύστημα συλλογής ούρων, η συχνότητα της ασυμπτωματικής μικροβιουρίας ανέρχεται στο 100% των ασθενών μετά από 3-4 ημέρες.⁸⁰ Οι μικροοργανισμοί που απομονώνονται συχνότερα στους ασθενείς που φέρουν καθετήρα κύστεως είναι *E.coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus* spp, *Enterococcus* spp, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp., και *Candida* spp.^{73,80-81} Οι περισσότεροι είναι μέρος της μι-

κροβιακής χλωρίδας του εντέρου που αποικίζει το πρόσθιο τμήμα της ουρήθρας.

Σε ασθενείς που φέρουν καθετήρα κύστεως για μικρό ή μεγάλο χρονικό διάστημα, η λήψη δείγματος ούρων για καλλιέργεια, θα πρέπει απαραίτητα να γίνεται με παρακέντηση του καθετήρα, μετά από σχολαστική αντισηψία του σημείου παρακέντησης και όχι από το στόμιο του καθετήρα. Η παρουσία πυοσφαιρίων με ή χωρίς αιματουρία, λαμβάνεται υπόψη, αλλά δεν θέτει υποχρεωτικά τη διάγνωση ενεργού λοίμωξης. Η ασυμπτωματική μικροβιουρία σε άτομα με βλάβη ΝΜ δεν απαιτεί θεραπεία, παρά μόνο σε περιπτώσεις όπου αναπτύσσεται συμπτωματική λοίμωξη του ουροποιητικού.⁸⁰⁻⁸¹

4. Αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου με στόχο την πρόληψη της ουρολοίμωξης στα άτομα με βλάβη του ΝΜ

4.1 Αποικισμός του δέρματος

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο βακτηριακός αποικισμός του δέρματος και της ουρήθρας αποτελεί σημαντική πηγή λοίμωξης της κύστης με τη χρήση καθετήρων. Οι διαφορές στα μικροβιακά είδη και η παρουσία τους στη χλωρίδα του δέρματος των ασθενών με βλάβη ΝΜ και άλλων νευρογενών διαταραχών της ούρησης, σε σχέση με άτομα χωρίς νευρογενείς διαταραχές, μπορεί να οφείλονται στη χρήση αντιβιοτικών, χρήσης περιπεϊκών καθετήρων, στο pH και τη θερμοκρασία του δέρματος της περιοχής, στην ατομική υγιεινή, καθώς και την επιμόλυνση από κόπρانا. Η *Pseudomonas* φαίνεται να είναι ο μικροοργανισμός που αποικίζει περισσότερο το περίνεο και το υψηλό pH του δέρματος της περιοχής φαίνεται να συμβάλλει στον υψηλό κίνδυνο αποικισμού.⁸²⁻⁸³ Το σχολαστικό πλύσιμο με σαπούνι της περιοχής του περινέου έχει μόνο προσωρινά αποτελέσματα στη μείωση του αποικισμού από Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς, ενώ η χρήση αντισηπτικών, όπως chlorhexidine και providone iodine, δεν έχει κανένα αποτέλεσμα.⁸⁴⁻⁸⁵

4.2 Καθετηριασμός της κύστης

Προσπάθειες εξάλειψης της βακτηριουρίας που οφείλεται στη χρήση μόνιμου ή διαλείποντα καθετηριασμού δεν έχει κανένα αποτέλεσμα. Ο εντατικός ή συνεχής καθετηριασμός είναι μια συχνή αλλά όχι τεκμηριωμένη μέθοδος αντιμετώπισης με σκοπό την πρόληψη σχηματισμού ιζήματος, βακτηριουρίας, ουρολοίμωξης και/ή βακτηριαιμίας. Η ενδοκυστική χορήγηση neomycin/polymyxin δεν έχει κανένα αποτέλεσμα. Η υγιεινή του στομίου, το πλύσιμο του περινέου καθώς και οι συχνές αλλαγές των καθετήρων ήταν αναποτελεσματικές στη μείωση της ουρο-

λοίμωξης λόγω καθετηριασμού.⁸⁶ Επίσης σημαντικές ήταν τόσο η επικάλυψη των καθετήρων, για παράδειγμα με άργυρο, που οδήγησε σε πρόληψη της δημιουργίας βιομεμβράνης από *P. aeruginosa*,⁸⁷ όσο και η σύνθεση των καθετήρων.^{30,34-35}

4.3 Βιομεμβράνη

Όπως προαναφέρθηκε, ένα γενικό χαρακτηριστικό των μικροοργανισμών που σχηματίζουν τις βιομεμβράνες είναι η αντοχή τους στις διάφορες αντιμικροβιακές ουσίες, σε αντίθεση με τα ελεύθερα αιωρούμενα κύτταρα. Οι αναφερόμενοι μηχανισμοί του φαινομένου αντοχής είναι οι εξής:

- Καθυστερημένη ή και αδύνατη διείσδυση της αντιμικροβιακής ουσίας εντός της μεμβράνης. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω παραγωγής υδρολυτικών ενζύμων και μέσω του φυσικού φραγμού που συντελείται από το στρώμα του εξωκυττάρου πολυμερούς.⁸⁸
- Επαγόμενη ενεργοποίηση μηχανισμών άμυνας έναντι αντιμικροβιακών φαρμάκων (stress response).⁸⁸⁻⁸⁹
- Οι βιομεμβράνες θεωρείται ότι περιέχουν κύτταρα σε όλες τις φάσεις του κυτταρικού κύκλου, από ταχέως αναπτυσσόμενα έως μη εξελισσόμενα, ώριμα κύτταρα. Αυτή η ποικιλία των ρυθμών ανάπτυξης έχει προστατευτικό ρόλο για τα βακτήρια, αφού είναι γνωστό ότι πολλά από τα αντιβιοτικά είναι πιο δραστικά έναντι βακτηρίων που έχουν υψηλό ρυθμό πολλαπλασιασμού.⁸⁶ Συνεπώς ο χαμηλός ρυθμός ανάπτυξης ορισμένων βακτηρίων δεν επιτρέπει στα αντιβιοτικά, όπως β-λακταμικά και τις αμινογλυκοσίδες, να ασκήσουν ικανοποιητικά τη δράση τους στο κυτταρικό τοίχωμα και στην πρωτεϊνοσύνθεση αντίστοιχα.⁹⁰⁻⁹¹
- Μια από τις πρόσφατες θεωρίες για την ελαττωμένη ευαισθησία των βακτηρίων της βιομεμβράνης στα αντιμικροβιακά φάρμακα, προτείνει το σχηματισμό μιας ειδικής ομάδας προστατευμένων κυττάρων που ονομάζονται εμμένοντα στελέχη (persisters). Θεωρείται ότι αυτά τα κύτταρα έχουν διαφοροποιηθεί προς μια ανενεργό, αλλά ισχυρά προστατευόμενη κατάσταση, ώστε να παρομοιάζονται κατά κάποιο τρόπο με σπόρους. Υπολογίζεται ότι τα κύτταρα αυτά αποτελούν το 1% του αρχικού πληθυσμού των κυττάρων της βιομεμβράνης. Πιστεύεται πως μπορούν να επιβιώσουν από μια καταστροφική αντιμικροβιακή επίδραση και να ξαναδημιουργήσουν τη βιομεμβράνη.⁸⁸

Η βιομεμβράνη στα κύτταρα της κύστης παρουσιάζει αντοχή στη θεραπεία της λοίμωξης με τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη (TMP-SMX).⁹² Σε *in vitro* μελέτη, η χρήση τομπραμυκίνης (tobramycin) σε συγκέντρωση 1 mg/ml ανά 12 ώρες δεν ήταν αρκετή για την εξάλειψη της βιομεμβράνης από *P. aeruginosa* σε κα-



θετήρα, σε αντίθεση με την οφλοξαζασίνη (ofloxacin) η οποία είχε θετικά αποτελέσματα.⁹³⁻⁹⁴ Εκτός από τη μικροβιακή αντοχή, πρόσθετα προβλήματα στην προσπάθεια ριζικής αντιμετώπισης των λοιμώξεων, που σχετίζονται με την παρουσία βιομεμβράνης, προκύπτουν από την ανεπάρκεια των κλασικών μεθόδων *in vitro* ελέγχου της αποτελεσματικότητας και επιλογής του κατάλληλου αντιμικροβιακού φαρμάκου, καθώς δεν είναι ιδιαίτερα αξιόπιστες για την *in vivo* αποτελεσματικότητά του.^{89,91,95}

Κύριος στόχος πρέπει να είναι η αποτροπή σχηματισμού βιομεμβράνης με την προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών και την αυστηρή τήρηση των κανόνων αντισηψίας κατά την τοποθέτηση οποιουδήποτε προσθετικού υλικού, και στην προκειμένη περίπτωση καθετήρα. Επίσης προτείνονται η ενσωμάτωση αντιμικροβιακών παραγόντων στο υλικό που πρόκειται να εμφυτευτεί και η τροποποίηση των φυσικών ή χημικών ιδιοτήτων του υλικού ώστε να μην ευνοεί την ανάπτυξη βιομεμβράνης. Στην προσπάθεια να επιτευχθεί ικανοποιητική διείσδυση των αντιμικροβιακών φαρμάκων εντός της βιομεμβράνης, έχουν δοκιμασθεί πειραματικά λιποσωμιακές μορφές φαρμάκων με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.⁹⁵ Οι Reid G και συν, υποστηρίζουν ότι η καθημερινή χρήση χυμού από κράνα "cranberry", μείωσε δραστικά τη δημιουργία βιομεμβράνης και ελάττωσε την προσκόλληση των Gram-αρνητικών και -θετικών μικροοργανισμών στα κύτταρα της κύστης.⁹⁶ Από την άλλη πλευρά σε πιο πρόσφατες μελέτες και σε μεταανάλυσεις, το κλινικό όφελος από τη χρήση χυμού από κράνα, ως προς τη μείωση των ουρολοιμώξεων φαίνεται να περιορίζεται στις υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις σε γυναίκες χωρίς νευρογενείς διαταραχές ούρησης νεαρής και μέσης ηλικίας.⁹⁷⁻⁹⁸

Η χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων για την πρόληψη ουρολοιμώξεων ατόμων που εφαρμόζουν διαλείποντες καθετηριασμούς ή φέρουν μόνιμο καθετήρα κύστεως, παρουσιάζει κάποια θετικά αποτελέσματα. Σε ορισμένες μελέτες αναφέρεται ως αποτελεσματική η προφυλακτική χρήση αντιβιοτικών. Η χρήση methenamine από το στόμα και η πρόσληψη όξινων ουσιών συμβάλει στη μείωση συχνότητας ουρολοιμώξεων στις περιπτώσεις εφαρμογής διαλειπόντων καθετηριασμών.⁸⁸⁻⁸⁹ Χαμηλή δόση ciprofloxacin φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη ουρολοιμώξεων.¹⁰⁰ Σε μια μελέτη, η χορήγησή της σε δόση 500 mg ανά 12ωρο για 10 μέρες, μείωσε την εμφάνιση Gram-αρνητικών μικροοργανισμών στο περίνεο και την ουρήθρα, αλλά οι ευαίσθητοι στη ciprofloxacin μικροοργανισμοί αντικαταστάθηκαν από ανθεκτικούς, όπως σταφυλόκοκκοι, συμπεριλαμβανομένων των ανθεκτικών στη μεθικιλίνη *S. aureus*, εντερόκοκκοι και *Acinetobacter* spp.¹⁰¹

Σε αντίθεση με τις παραπάνω μελέτες, συγκριτικές μελέτες προφυλακτικής χορήγησης ασκορβικού οξέος, TMP-SMX, ναλιδιξικού οξέος, methenamine

hippurate ή μικροκρυστάλλων νιτροφουραντοίνης για την πρόληψη ουρολοιμώξεων σε ασθενείς με βλάβη NM, δεν έδωσαν στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα.⁸⁸ Σε μια μελέτη καθημερινής χρήσης TMP-SMX σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο ως προφύλαξη για ουρολοιμώξεις σε ασθενείς με βλάβη NM, η χρήση TMP-SMX δε μείωσε την εμφάνιση συμπτωματικής βακτηριουρίας, ενώ εμφανίστηκε αύξηση στην αντοχή στη TMP-SMX σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.¹⁰²

4.4 Νεότεροι στόχοι πρόληψης των ουρολοιμώξεων σε άτομα με βλάβη NM

Έχουν αναφερθεί διάφορες στρατηγικές πρόληψης των επαναλαμβανόμενων ουρολοιμώξεων, όπως τοπική χρήση αντιβιοτικών, χρήση προβιοτικών και ορθός και σχολαστικός τρόπος υγιεινής. Οι εμβολιασμοί αποτελούν πεδίο έρευνας, ενώ η από του στόματος χορήγηση πρωτεϊνικών τμημάτων από τα κυτταρικά τοιχώματα στελεχών κολοβακτηριδίων, με στόχο την αντιγονική διέγερση του ανοσοποιητικού και την παραγωγή αντισωμάτων και ειδικής κυτταρικής ανοσίας έναντι των μικροβίων δεν έχουν τεκμηριωμένη δράση στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα. Η ανοσοδιέγερση ωστόσο αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο πεδίο ως προς την πρόληψη των λοιμώξεων.¹⁰³

Ο όρος ασυμπτωματική μικροβιουρία, οδήγησε στη σκέψη παρουσίας μικροοργανισμών υπό τη μορφή χλωρίδας, οι οποίοι έχουν προστατευτική δράση κατά των παθογόνων μικροοργανισμών. Η χρήση προβιοτικών ως μέθοδος προστασίας κατά των ουρολοιμώξεων φαίνεται να είναι αρκετά υποσχόμενη για το μέλλον.¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ Ο σκοπός αυτής της τεχνικής είναι η χρήση μιας ομάδας μη παθογόνων μικροοργανισμών με στόχο να αποικιστεί από αυτούς η ουροδόχος κύστη. Η μέθοδος αυτή παρουσιάζει περισσότερα πλεονεκτήματα σε σχέση με την ανοσοδιέγερση, διότι χρησιμοποιείται φυσιολογική βακτηριακή χλωρίδα η οποία δεν εξαρτάται από το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού. Σε μελέτη των Hull R και συν., χορηγήθηκε μη παθογόνο στέλεχος *E.coli* στην κύστη 21 ασθενών με βλάβη NM και υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις και οι 13 από αυτούς δεν εμφάνισαν συμπτωματική ουρολοιμώξη, ενώ είχαν εμφανίσει ουρολοιμώξη με μέσο όρο 3,1 επεισόδια ανά έτος πριν τον αποικισμό.¹⁰⁵

5. Θεραπεία

Γενικά, η ασυμπτωματική μικροβιουρία δεν απαιτεί θεραπεία, διότι δεν μπορεί να εξαλειφθεί ή επανέρχεται μετά το πέρας της αγωγής. Επιπλέον, η αντιμικροβιακή θεραπεία θα οδηγήσει στην εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών των μικροοργανισμών.¹⁰⁶⁻¹⁰⁷ Επιπρόσθετα, δεν υπάρχει ένδειξη ότι η θεραπεία ελαττώνει τη λοίμωξη-νο δράση των μικροβίων ή τη θνησιμότητα των ασθενών.

ών, για αυτό η συστηματική αντιμικροβιακή θεραπεία της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας συνιστάται μόνο σε ειδικές περιπτώσεις όπως:⁸¹

- ασθενείς που θα υποβληθούν σε χειρουργική ουρολογική επέμβαση ή προσθετικό μόσχευμα
- η θεραπεία μπορεί να αποτελεί τμήμα ελέγχου νοσοκομειακής λοίμωξης οφειλόμενης σε έναν ειδικό επικρατούντα λοιμογόνο μικροοργανισμό
- ασθενείς που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου επιλοκών (ανοσοκατασταλμένοι)
- στελέχη μικροοργανισμών τα οποία ενοχοποιούνται για κίνδυνο βακτηριαμίας, όπως *Serratia marcescens*.¹⁰⁸⁻¹¹¹

Επίσης, δεν έχει αποδειχθεί ότι το μικρόβιο μικροβίου που απομονώνεται στην ουροκαλλιέργεια ενός ασυμπτωματικού ασθενούς, είναι η αιτία λοίμωξης, όταν προκύψει ένα συμπτωματικό επεισόδιο. Σε ποσοστό 30-50% των περιπτώσεων η αφαίρεση του ουροκαθετήρα συνοδεύεται με την κάθαρση των ουροφόρων οδών από τον μικροοργανισμό.^{110,112}

Τα άτομα με συμπτωματική βακτηριουρία - ουρολοίμωξη είναι πλέον ασθενείς και πρέπει να λάβουν θεραπεία με την πιο ειδική αντιβιοτική αγωγή και για το συντομότερο, αλλά επαρκές, χρονικό διάστημα. Έχοντας υπόψη ότι η επιφάνεια του ουροκαθετήρα, λόγω δημιουργίας βιομεμβράνης, αποτελεί πηγή βακτηριακής ανάπτυξης είναι δικαιολογημένη και σημα-

ντική η απομάκρυνσή του και η αντικατάστασή του με καινούργιο, πριν τη χορήγηση θεραπείας της συμπτωματικής λοίμωξης.¹¹²⁻¹¹⁵ Οι οδηγίες εκλογής της σωστής αντιμικροβιακής αγωγής είναι οι ίδιες με εκείνες του γενικού πληθυσμού. Περιλαμβάνουν την ταυτοποίηση του μικροοργανισμού, την αντιμικροβιακή ευαισθησία, τη θέση της λοίμωξης, το αν είναι επιπλεγμένη, καθώς και τους παράγοντες κινδύνου.

Παρότι δεν υπάρχουν επαρκείς κλινικές μελέτες ως προς τη διάρκεια χορήγησης θεραπείας στις ουρολοιμώξεις των ατόμων με βλάβη ΝΜ, η διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής κυμαίνεται από 3-21 ημέρες, ανάλογα με το μικροοργανισμό, τους συνοδούς παράγοντες της λοίμωξης καθώς και την κατάσταση του ασθενούς.^{114,116-117} Όταν η θεραπεία από το στόμα είναι αρκετή, συνήθως αυτή χορηγείται για χρονικό διάστημα 3-7 ημερών, ενώ όταν απαιτηθεί ενδοφλέβια αγωγή, αυτή διαρκεί 7 έως 21 ημέρες, ανάλογα με την κλινικοεργαστηριακή εικόνα του ασθενούς.

Η εμφάνιση μυκήτων στις ουροκαλλιέργειες δεν χρειάζεται θεραπεία. Σε αυτή την περίπτωση δε συνιστάται ούτε τοπική (ενδοουστική), ούτε συστηματική αντιμυκητιακή αγωγή, ενώ συνιστάται η αλλαγή του καθετήρα.¹¹⁸⁻¹¹⁹ Αν η λοίμωξη συνοδεύεται από συμπτώματα του ουροποιητικού ή η παρουσία μυκήτων είναι σύμπτωμα συστηματικής λοίμωξης, τότε είναι αναγκαία η αντιμυκητιακή αγωγή.¹²⁰⁻¹²¹



Summary

357

Urinary tract Infection In patients with spinal cord lesions

I. Feskou¹, Ch. Konstantinidis²

¹Microbiology Laboratory

²Urology Department, National Institute of Rehabilitation

Individuals with any lesions throughout the spinal cord may develop neurogenic urinary dysfunction such as: high intravesicle pressure, post void residual and incontinence. The mentioned conditions are good predisposatory factors for urinary tract infections (UTIs). In addition the potential complications of neurogenic urinary disorders (reflux, stone formation, high urine residual), and the methods of urine drainage contribute even more to UTIs. In this review article, the predisposatory factors for UTIs in patients with spinal cord lesions are described and the potential solutions are investigated. There is particular mention in asymptomatic bacteriuria, which is correlated to neurogenic urinary dysfunction and clinically it is totally different from UTI. Asymptomatic bacteriuria should not be treated since the treatment has negative final outcome on the patient.



Key words

Urinary tract infection, bacteriuria, spinal cord lesion



Βιβλιογραφία

1. The prevention and management of urinary tract infections among people with spinal cord injuries. National Institute on Disability and Rehabilitation Research consensus statement. *J Am Paraplegia Soc.* 1992; 15:194-204
2. Carderas DD, Hooton TM. Urinary tract infection in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76:272-280.
3. Frankel HL, Coll JR, Charlifue SW, Whiteneck GG, Gardner BP, Jamous MA, Krishnan KR, Nuseibeh I, Savic G, Sett P. Long-term survival in spinal cord injury: a fifty year investigation. *Spinal Cord.* 1998; 36:266-274.
4. Noreau L, Proulx P, Gagnon L, Drolet M, Laramee MT. Secondary impairments after spinal cord injury: a population-based study. *Am J Phys Med Rehabil* 2000; 79:526-535.
5. Siroky MB, Krane RJ. Neurologic aspects of detrusor sphincter dysynergia, with reference to the guarding re-flex. *J Urol* 1982; 127:953-957.
6. Weld KJ, Dmochowski RR. Association of level of injury and bladder behavior in patients with post-traumatic spinal cord injury. *Urology* 2000; 55:490-494.
7. Pikov V, Wrathall JR. Coordination of the bladder detrusor and the external urethral sphincter in a rat model of spinal cord injury: effect of injury severity. *J Neurosci* 2001; 21:559-569.
8. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Cruz FJ, Selvaggi FP:EAU Guidelines for the Management of Urinary and Male Genital Tract Infections. *Eur Urol* 2001; 40:576-588.
9. Waites KB, Canupp KC, DeVivo MJ. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74:691-695.
10. Dilks SA, Schlager T, Kopco JA, Lohr JA, Gressard RP, Hendley JO, Hayden GF. Frequency and correlates of bacteriuria among children with neurogenic bladder. *South Med J* 1993; 86:1372-1375.
11. Esclarin de Ruz A, Garcia Leoni E, Herruzo Cabrera R. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *J Urol* 2000; 164:1285-1289.
12. Erickson RP, Merritt JL, Opitz JL, Ilstrup DM. Bacteriuria during follow-up in patients with spinal cord injury. I. Rates of bacteriuria in various bladder-emptying methods. *ArchPhys Med Rehabil* 1982; 63:409-412.
13. Bailes JE, Herman JM, Quigley MR, Cerullo LJ, Meyer PR Jr. Diving injuries of the cervical spine. *Surg Neurol* 1990; 34:155-158.
14. Singh G, Thomas DG. The female tetraplegic: an admission of urological failure. *Br J Urol* 1997; 79:708-712.
15. Hansson S, Hjalmas K, Jodal U, Sixt R. Lower urinary tract dysfunction in girls with untreated asymptomatic or covert bacteriuria. *J Urol* 1990; 143:333-335.
16. Merritt JL. Residual urine volume: correlate of urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62:558-561.
17. MacMillan RD. Complicated urinary tract infections in patients with voiding dysfunction. *Can J Urol* 2001; 8(suppl1): 13-17.
18. Ruutu M. Cystometrographic patterns in predicting bladder function after spinal cord injury. *Paraplegia* 1985; 23:243-252.
19. Chang SM, Hou CL, Dong DQ, Zhang H. Urologic status of 74 spinal cord injury patients from the 1976 Tangshan earthquake, and managed for over 20 years using the Crede maneuver. *Spinal Cord* 2000; 38:552-554.
20. Foley SJ, McFarlane JP, Shah PJ. Vesico-ureteric reflux in adult patients with spinal injury. *Br J Urol* 1997; 79:888-891.
21. Lamid S. Long-term follow-up of spinal cord injury patients with vesicoureteral reflux. *Paraplegia* 1988; 26:27-34.
22. Suzuki T, Ushiyama T. Vesicoureteral reflux in the early stage of spinal cord injury: a retrospective study. *Spinal Cord* 2001; 39:23-25.
23. Waites KB, Canupp KC, DeVivo MJ. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74:691-695.
24. Bennett CJ, Young MN, Darrington H. Differences in urinary tract infections in male and female spinal cord injury patients on intermittent catheterization. *Paraplegia* 1995; 33:69-72.
25. Firlit CF, Canning JR, Lloyd FA, Cross RR, Brewer R Jr. Experience with intermittent catheterization in chronic spinal cord injury patients. *J Urol* 1975; 114:234-236.
26. Perrouin-Verbe B, Labat JJ, Richard I, Mauduyt de la Greve I, Buzelin JM, Mathe JF. Clean intermittent catheterisation from the acute period in spinal cord injury patients. Long term evaluation of urethral and genital tolerance. *Paraplegia* 1995; 33:619-624.
27. Matsumoto T, Takahashi K, Manabe N, Iwatsubo E, Kawakami Y. Urinary tract infection in neurogenic bladder. *Int J Antimicrobial Agents* 2001; 17:293-297.
28. Prieto-Fingerhut T, Banovac K, Lynne CM. A study comparing sterile and nonsterile urethral catheterization in patients with spinal cord injury. *Rehab Nurs* 1997; 22:299-302.
29. Shekelle PG, Morton SC, Clark KA, Pathak M, Vickrey BG. Systematic review of risk factors for urinary tract infection in adults with spinal cord dysfunction. *J Spinal Cord Med* 1999; 22:258-272.
30. Hedlund H, Hjelmas K, Jonsson O, Klarskov P, Talja M. Hydrophilic versus non-coated catheters for intermittent catheterization. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35:45-53.
31. Bennett CJ, Young MN, Razi SS, Adkins R, Diaz F, McCrary A. The effect of urethral introducer tip catheters on the incidence of urinary tract infection outcomes in spinal cord injured patients. *J Urol* 1997; 158:519-521.
32. Biering-Sørensen F, Bagi P, Heiby N. Urinary tract infections in patients with spinal cord lesions: treatment and prevention. Review of aetiology, bladder management, treatment and prevention related to UTI in SCL individuals. *Drugs* 2001; 61:1275-1287.
33. Nicolle L E. A practical guide to antimicrobial management of complicated urinary tract infection. *Drugs Ageing* 2001; 18:243-254.
34. Saint S, Elmore JG, Sullivan SD, Emerson SS, Koepsell TD. The efficacy of silver alloy-coated urinary catheters in preventing urinary tract infection: a meta-analysis. *Am J Med* 1998; 105:236-241
35. Saint S, Veenstra DL, Sullivan SD, Chenoweth C, Fendrick AM. The potential clinical and economic benefits of silver alloy urinary catheters in preventing urinary tract infection. *Arch Intern Med* 2000; 160:2670-2675.
36. Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. *Drugs* 2001; 61:353-364.
37. Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:342-347.
38. MacDiarmid SA, Arnold EP, Palmer NB, Anthony A. Management of spinal cord injured patients by indwelling suprapubic catheterization. *J Urol* 1995; 154:492-494
39. Sheriff MK, Foley S, McFarlane J, Nauth-Misir R, Craggs M, Shah PJ. Long-term suprapubic catheterisation: clinical outcome and satisfaction survey. *Spinal Cord* 1998; 36:171-176.
40. Grundy DJ, Fellows GJ, Gillett AP, Nuseibeh I, Silver JR. A comparison of fine-bore suprapubic and an intermittent urethral catheterisation regimen after spinal cord injury. *Paraplegia* 1983; 21:227-232.

41. Mitsui T, Minami K, Furuno T, Morita H, Koyanagi T. Is suprapubic cystostomy an optimal urinary management in high quadriplegics? A comparative study of suprapubic cystostomy and clean intermittent catheterization. *Eur Urol* 2000; 38:434-438.
42. West DA, Cummings JM, Longo WE, Virgo KS, Johnson FE and Parra RO. Role of chronic catheterization in the development of bladder cancer in patients with spinal cord injury. *Urology* 1999; 53:292-297.
43. Nomura S, Ishido T, Teranishi J, Makiyama K. Long-term analysis of suprapubic cystostomy drainage in patients with neurogenic bladder. *Urol Int* 2000; 65:185-189.
44. Konstantinidis C, Kalokerinou K, Siatelis A, Kartsaklis P, Nikolias A, Karyotis I, Gekas A, Delakas D. Urethral erosion after long term urethral catheterization. *Urology* 2007;70 Suppl 3A: 287.
45. Pidde TJ, Little JW. Hydronephrosis due to improper condom catheter use. *J Am Paraplegia Soc.* 1994; 17:168-170.
46. Stelling JD, Hale AM. Protocol for changing condom catheters in males with spinal cord injury. *SCI Nurs* 1996; 13:28-34.
47. Montgomerie JZ, Morrow JW. Long-term Pseudomonas colonization in spinal cord injury patients. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 508-517.
48. Montgomerie JZ, Gilmore DS, Graham IE, Schick DG, Ashley MA, Morrow JW, Bruce SK. *Klebsiella pneumoniae* colonization in patients with spinal cord injury. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1987; 7:229-235.
49. Gilmore DS, Schick DG, Young MN, Montgomerie JZ. Effect of external urinary collection system on colonization and urinary tract infections with Pseudomonas and Klebsiella in men with spinal cord injury. *J Am Paraplegia Soc* 1992; 15:155-157.
50. Gilmore DS, Bruce SK, Jimenez EM, Schick DG, Morrow JW, Montgomerie JZ. *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with spinal cord injuries. *J Clin Microbiol* 1982; 16:856-860.
51. Montgomerie JZ, Morrow JW. *Pseudomonas* colonization in patients with spinal cord injury. *Am J Epidemiol* 1978; 108:328-336.
52. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:881-890.
53. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002, 15:167-193.
54. Lindsay D, von Holy A. Bacterial biofilms within the clinical setting: what healthcare professionals should know. *J Hospital Infection* 2006, 64:313-325.
55. Kierek-Pearson K, Karatan E. Biofilm development in bacteria. *Adv Appl Microbiol* 2005, 57:79-111.
56. Davey ME, O' Toole GA. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64:847-867
57. Reid G, Charbonneau-Smith R, Lam D, Kang YS, Lacerte M, Hayes KC. Bacterial biofilm formation in the urinary bladder of spinal cord injured patients. *Paraplegia* 1992; 30:711-717.
58. Reid G, Kang YS, Lacerte M, Tieszer C, Hayes KC. Bacterial biofilm formation on the bladder epithelium of spinal cord injured patients. II. Toxic outcome on cell viability. *Paraplegia* 1993; 31:494-499.
59. Reid G, Dafoe L, Delaney G, Lacerte M, Valvano M, Hayes KC. Use of adhesion counts to help predict symptomatic infection and the ability of fluoroquinolones to penetrate bacterial biofilms on the bladder cells of spinal cord injured patients. *Paraplegia* 1994; 32:468-472.
60. Jain A, Gupta Y, Agrawal R, Khare P, Jain SK. Biofilms--a microbial life perspective: a critical review. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2007; 24:393-443.
61. Montgomerie JZ, Guerra DA, Schick DG, Gilmore DS, Tabatabai MF, Morrow JW. Pseudomonas urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *J Am Paraplegia Soc* 1989; 12:8-10.
62. Ohry A, Heim M, Rozin R. Peculiar septic responses in traumatic tetraplegic patients. *Paraplegia* 1983; 21:318- 321.
63. Colachis SC III, Otis SM. Occurrence of fever associated with thermoregulatory dysfunction after acute traumatic spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; 74:114-119.
64. Bhatt K, Cid E, Maiman D. Bacteremia in the spinal cord injury population. *J Am Paraplegia Soc* 1987; 10:11-14.
65. Montgomerie JZ, Chan E, Gilmore DS, Canawati HN, Sapico FL. Low mortality among patients with spinal cord injury and bacteremia. *Rev Infect Dis* 1991; 13:867-871.
66. Waites KB, Canupp KC, Chen Y, DeVivo MJ, Moser SA. Bacteremia after spinal cord injury in initial versus subsequent hospitalizations. *J Spinal Cord Med* 2001; 24:96-100.
67. Faarvang KL, Muller P, Lomberg B, Biering-S?rensen F. Screening for bacteriuria in patients with spinal cord lesion: dipstick test, microscopic examination and urine culture. *Spinal Cord* 2000; 38:106-108.
68. Sultana RV, Zalstein S, Cameron P, Campbell D. Dipstick urinalysis and the accuracy of the clinical diagnosis of urinary tract infection. *J Emerg Med* 2001; 20:13-19.
69. Hamamci N, Dursun E, Akbas E, Aktepe OC, Cakc A. A quantitative study of genital skin flora and urinary colonization in spinal cord injured patients. *Spinal Cord* 1998; 36:617-620.
70. Moloney PJ, Doyle AA, Robinson BL, Fenster H, McLoughlin MG. Pathogenesis of urinary infection in patients with acute spinal cord injury on intermittent catheterization. *J Urol* 1981; 125:672-673.
71. Montgomerie JZ, McCary A, Bennett CJ, Young M, Matias B, Diaz F, Adkins R, Anderson J. Urethral cultures in female patients with a spinal cord injury. *Spinal Cord* 1997; 35:282-285.
72. Taylor TA, Waites KB. A quantitative study of genital skin flora in male spinal cord-injured outpatients. *Am J Phys Med Rehabil* 1993; 72:117-121.
73. Barnes DG, Timoney AG, Moulas G, Shaw PJ, Sanderson PJ. Correlation of bacteriological flora of the urethra, glans and perineum with organisms causing urinary tract infection in the spinal injured male patient. *Paraplegia* 1992; 30:851-854.
74. Αρσένη Α. Εξετάσεις ούρων στην εργαστηριακή διαγνωστική. Εκδόσεις "Ζήτα", 1998, 147-152.
75. Ho CH, Kirshblum S, Linsenmeyer TA, Millis SR. Effects of the routine change of chronic indwelling Foley catheters in persons with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2001; 24:101-104.
76. Peterson JR, Roth EJ. Fever, bacteriuria, and pyuria in spinal cord injured patients with indwelling urethral catheters. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70:839-841.
77. Anderson RU, Hsieh-Ma ST. Association of bacteriuria and pyuria during intermittent catheterization after spinal cord injury. *J Urol* 1983; 130:299-301.
78. Hooton TM, O'Shaughnessy EJ, Clowers D, Mack L, Cardenas DD, Stamm WE. Localization of urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *J Infect Dis* 1984; 150:85-91.
79. Newman E, Price M. Bacteriuria in patients with spinal cord lesions: its relationship to urinary drainage appliances. *Arch Phys Med Rehabil* 1977; 58:427-430.
80. Nicolle LE, Bradley S., Colgan R., Rice J., Schaeffer A., Hooton TM., Infections Diseases Society of America Guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin. Infect Dis* 2005; 40:643-654.
81. Zhanel GG, Harding GK, Guay DR. Asymptomatic bacteriuria. Which patients should be treated? *Arch Intern Med* 1990; 150:1389-1396.
82. Montgomerie JZ, Gilmore DS, Ashley MA, Schick DG, Jimenez EM. Long-term colonization of spinal cord injury patients with *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1989; 27:1613-1616.



83. Montgomerie JZ, Schick DG, Gilmore DS, Graham IE. pH and water content of *Pseudomonas aeruginosa*- and *Klebsiella pneumoniae*-colonized perineal skin of men with spinal cord injuries. *J Clin Microbiol* 1983; 18:844-848.
84. Gilmore DS, Aceits GD, Aldis BA, Bruce SK, Jimenez EM, Schick DG, Morrow JW, Montgomerie JZ. Effects of bathing on *Pseudomonas* and *Klebsiella* colonization in patients with spinal cord injuries. *J Clin Microbiol* 1981; 14:404-407.
85. Gilmore DS, Montgomerie JZ, Graham IE, Schick DG, Jimenez EM. Effect of antiseptic agents on skin flora of the perineum of men with spinal cord injury. *Infect Control* 1984; 5:431-434.
86. Muncie HL Jr, Hoopes JM, Damron DJ, Tenney JH, Warren JW. Once-daily irrigation of long-term urethral catheters with normal saline. Lack of benefit. *Arch Intern Med* 1989;149:441-443.
87. Liedberg H, Ekman P, Lundeborg T. *Pseudomonas aeruginosa*: adherence to and growth on different urinary catheter coatings. *Int Urol Nephrol* 1990; 22:487-492.
88. Chambliss JD, Hunt SM, Stewart PS. A three-dimensional computer model of four hypothetical mechanisms protecting biofilms antimicrobials. *Appl Environ Microbiol* 2006, 72:2005-2013.
89. Fux CA, Costerton JW, Stewart PS, Stoodley P. Survival strategies of infectious biofilms. *Trends Microbiol* 2005, 13:34-40.
90. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002, 15:167-193.
91. Dunne WM Jr. Bacterial adhesion: seen any good biofilms lately? *Clin Microbiol Rev* 2002, 15:155-166.
92. Reid G. Do antibiotics clear bladder infections? *J Urol* 1994; 152: 865-867.
93. Nickel JC, Ruseska I, Wright JB, Costerton JW. Tobramycin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* cells growing as a biofilm on urinary catheter material. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 619-624.
94. Reid G, Potter P, Delaney G, Hsieh J, Nicosia S, Hayes K. Ofloxacin for the treatment of urinary tract infections and biofilms in spinal cord injury. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 13:305-307.
95. Smith AW. Biofilms and antibiotic therapy: is there a role for combating bacterial resistance by the use of novel drug delivery systems? *Adv Drug Deliv Rev* 2005, 57:1539-1550.
96. Reid G, Hsieh J, Potter P, Mighton J, Lam D, Warren D, Stephenson J. Cranberry juice consumption may reduce biofilms on uroepithelial cells: pilot study in spinal cord injured patients. *Spinal Cord* 2001; 39:26-30.
97. Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs* 2009; 69: 775-807.
98. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1:CD001321.
99. Krebs M, Halvorsen RB, Fishman IJ, Santos-Mendoza N. Prevention of urinary tract infection during intermittent catheterization. *J Urol* 1984; 131:82-85.
100. Biering-Sorensen F, Hoiby N, Nordenbo A, Ravnborg M, Bruun B, Rahm V. Ciprofloxacin as prophylaxis for urinary tract infection: prospective, randomized, cross-over, placebo controlled study in patients with spinal cord lesion. *J Urol* 1994; 151:105-108.
101. Waites KB, Canupp KC, Brookings ES, DeVivo MJ. Effect of oral ciprofloxacin on bacterial flora of perineum, urethra, and lower urinary tract in men with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 1999; 22:192-198.
102. Sandock DS, Gothe BG, Bodner DR. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis against urinary tract infection in the chronic spinal cord injury patient. *Paraplegia* 1995; 33:156-160.
103. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:111-119.
104. Darouiche RO, Hull RA. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: an overview. An interesting review on the possibilities for a new method in prevention of UTI. *J Spinal Cord Med* 2000; 23:136-141.
105. Hull R, Rudy D, Donovan W, Svanborg C, Wieser I, Stewart C, Darouiche R. Urinary tract infection prophylaxis using *Escherichia coli* 83972 in spinal cord injured patients. *J Urol* 2000; 163:872-877.
106. Darouiche RO, Hull RA. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: an overview. *J Spinal Cord Med* 2000; 23:136-141.
107. Stover SL, Lloyd LK, Waites KB, Jackson AB. Neurogenic urinary tract infection. *Neurol Clin* 1991; 9:741-755.
108. Rutala WA, Kennedy VA, Loflin HB, Sarubbi Jr FA. *Serratia marcescens* nosocomial infections of the urinary tract associated with urine measuring containers and urinometers. *Am J Med* 1981; 70:659-663.
109. Maki DG, Hennekens CG, Phillips CW, Shaw WV, Bennett JV. Nosocomial urinary tract infection with *Serratia marcescens*: an epidemiologic study. *J Infect Dis* 1973; 128:579-587.
110. Schaberg DR, Weinstein RA, Stamm WE. Epidemics of nosocomial urinary tract infection caused by multiply resistant gram-negative bacilli: epidemiology and control. *J Infect Dis* 1976; 133: 363-366.
111. Kumon H. Management of biofilm infection in the urinary tract. *World J Surg* 2000; 24:1193-1196.
112. West DA, Cummings JM, Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, Parra RO. Role of chronic catheterization in the development of bladder cancer in patients with spinal cord injury. *Urology* 1999; 53:292-297.
113. Raz R, Schiller D, Nicolle LE. Replacement of catheter improves the outcome of patients with permanent urinary catheter and symptomatic bacteriuria. In: 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). 1998, 532-537
114. Zimakoff JD, Pontoppidan B, Larsen SO, Poulsen KB, Stickler DJ. The management of urinary catheters: compliance of practice in Danish hospitals, nursing homes and home care, to national guidelines. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 29:299-309.
115. Nicolle LE. The chronic indwelling catheter and urinary infection in long-term-care facility residents. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:316-321.
116. Harding GK, Nicolle LE, Ronald AR, Preiksaitis JK, Forward KR, Low DE, Cheang M. How long should catheter acquired urinary tract infection in women be treated? A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1991; 114:713-719.
117. Nicolle LE. Catheter-related urinary tract infection. *Drugs Aging* 2005; 22:627-639.
118. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 30:19-24.
119. Jacobs LG, Sidmore EA, Freeman K, Lipschultz D, Fox N. Oral fluconazole compared with bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients. *Clin Infect Dis* 1996; 22:30-35.
120. Sobel JD, Lundstrom T. Management of candiduria. *Curr Urol Rep* 2001; 2:321-325.
121. Hamory BH, Wenzel RP. Hospital-associated candiduria: predisposing factors and review of the literature. *J Urol* 1978; 120:444-448.