

UDK 616.61-002-078
COBISS.SR-ID 153169929

Уринарне инфекције и микробиолошка дијагностика

Ивица Урошевић,
3333 ЗАЈЕЧАР

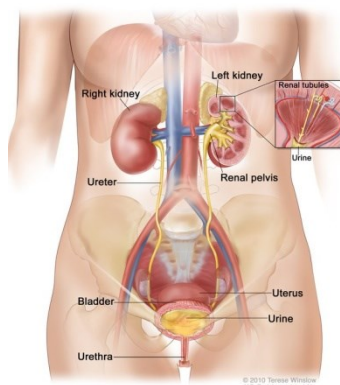
САЖЕТАК: Уринарне инфекције су међу најчешћим бактеријским инфекцијама, обухватајући циститис и пијелонефритис. Дијагноза се поставља на основу клиничких симптома као што су дисурија, учестало мокрење, бол у доњем делу стомака и анализе урина путем специфичних лабораторијских маркера као што су леукоцити, нитрити, протеинурија, бактериурија и уринокултуре. Користе се три технике узорковања урина: техника средњег млаза, супрапубична пункција и узимање узорка преко катетера. Важно је правилно узимање узорка код пацијената са уринарним катетерима (чест извор контаминације) и трудница као и правилно складиштење узорка пре анализе како би се избегли лажно позитивни или негативни резултати. У микробиолошким лабораторијама се користе аутоматизовани системи и класичне технике за обраду урина, а број бактеријских колонија је од пресудног дијагностичког значаја. Бактерије у уринарним трактима могу ући усходним, хематогеним или лимфатичним путем, а уринарне инфекције су чешће код жена и одређених ризичних група. Нормалну бактеријску флору око отвора урете чини највећим делом *Staphylococcus epidermidis*. Уринарни катетери су један од честих узрока уринарних инфекција и то бактеријама *E.coli*, ентерокок, стафилокок и гљивицама рода кандида. Труднице и пацијенти са трансплантацијом бубрега имају повећан ризик од ових инфекција, као и пацијенти са катетерима. Присуство бактерија у урину код деце може указивати на повећан ризик од уринарних инфекција касније у животу. Уринарне инфекције могу бити симптоматске или асимптоматске, а код компликованих инфекција потребно је пажљиво лечење. Инфекције изазване болничким сојевима бактерија често су отпорне на антибиотике, што захтева пажљиву дијагнозу и лечење. **ЗАКЉУЧАК:** Дијагноза уринарних инфекција се ослања на симптоме и анализу урина, а три технике узорковања урина укључују технику средњег млаза, супрапубичну пункцију и узимање узорка преко катетера. У микробиолошким лабораторијама се користе аутоматизовани системи и класичне технике за обраду урина, а број бактеријских колонија је од пресудног дијагностичког значаја. Циљ је избор адекватног антибиотика, који ће имати бактерицидно дејство на изоловану бактерију и спречавање употребе антибиотика на које су бактерије урођено или стечено резистентне.

Кључне речи: уринарне инфекције, циститис, пијелонефритис, Асимптоматска бактериурија дијагноза/уринокултура, техника средњег млаза, микробиолошка анализа, бактеријске колоније, уринарни катетери.

УВОД

Инфекције уринарног тракта спадају међу најчешће бактеријске инфекције, где доминира циститис и пијелонефритис [1] и то чешће код жена због анатомски краће уретре (СЛИКА 1). Дијагноза зависи од симптома које има пацијент, биохемијских и микробиолошких анализа урина.[2,3]. Уринарне инфекције се не пријављују по Закону о здравственој заштити, тако да тачан број ових инфекција није познат.

Слика 1. Анатомија женског уринарног система
преузето са: <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=9050>



УЗОРКОВАЊЕ УРИНА

Постоје три начина узорковања урина: техника средњег млаза, супрапубична пункција и преко катетера. За адекватну и тачну дијагнозу неопходно је дати три узорка урина у три дана [3]. За сакупљену колекцију урина користити стерилне бочице (СЛИКА 2) и у што краћем року донети у лабораторију (унутар 2 сата). Пазити да приликом узорковања и транспорта не дође до контаминације. Када говоримо о техници средњег млаза неопходно је да особа која даје урин изврши припрему, која подразумева обављену тоалету (сапун, вода) гениталија непосредно пре узорковања урина, што је кључно за постављање адекватне и правилне дијагнозе [2].

Слика 2. стерилне бочице за уринокултуру и антибиограм
преузето са: <https://criticalcarenow.com/what-you-need-to-know-about-urine-drug-screens/>



МИКРОБИОЛОШКА ДИЈАГНОЗА УРИНАРНЕ ИНФЕКЦИЈЕ

За обраду урина у микробиолошкој лабораторији се користе различите дијагностичке технике у које спадају аутоматизовани системи: VITEK, MALDI-TOF, PCR (Слика 3) и др. као и класичне микробиолошке технике које подразумевају употребу хранљивих подлога. Најчешће се за урине користе хромогене подлоге, крвни агар, сабуро (за идентификацију гљивица) и друге подлоге.[2].

Слика 3. Директно секвенционирање ДНК бактерије PCR(Polymerase chain reaction) методом
преузето са: <https://www.dnatestingexperts.com/what-is-pcr-sscp-the-applications-and-test-guide>



Новије методе за идентификацију бактерија укључују MALDI-TOF масену спектрометрију, која се користи за брзу идентификацију бактерија анализом протеина у бактеријској ћелији. Ланчана реакција полимеразом (PCR) је техника која омогућава брзо и прецизно идентификовање бактеријских врста на основу њихове ДНК. Ова метода укључује амплификацију специфичних секвенци ДНК уз помоћ полимеразе, чиме се омогућава детекција чак и минималних количина бактеријске ДНК у узорку. PCR је врло осетљив и користи се за идентификацију бактерија које се тешко култивишу класичним методама, или када је потребан брз резултат. Такође, PCR и multiplex PCR системи омогућавају идентификацију више патогена истовремено, значајно скраћујући време обраде узорака. Брза идентификација бактерија помоћу ових метода је посебно важна у болничким условима, где се брзи резултати могу користити за правовремено увођење циљане терапије и спречавање ширења резистентних сојева бактерија.

Хромогене подлоге су диференцијалне подлоге и омогућавају да се на основу боје, конзистенције утврди која бактерија је у питању (Слика 4) Број колонија бактерија има пресудни дијагностички значај. Број колонија преко $\geq 10^5$ CFU/ml или 100.000 CFU/ml (колоније формирајућих јединица по милилитру) је дискриминативна вредност за дијагнозу уринарне инфекције у општој популацији становништва [4]. Код неких субпопулација: жена, деце, болничких пацијената и имунокомпромитованих пацијената међутим и мањи број колонија је од значаја и треба га узети у обзир у лабораторијској дијагностици.

Слика 4. Хромогена подлога за уринокултуру за детекцију бактерија заснована на боји и конзистенцији колонија

преузето са: <https://microbenotes.com/chromagar-rambach-agar/>



Даља потврда идентификовне бактерије подразумева: биохемијску потврду изоловане бактерије (Слика 5), прављење нативног и бојеног препарата, уколико је потребно.

Слика 5. Биохемијска потврда изоловане бактерије

преузето са: <https://www.istockphoto.com/photo/the-test-tube-and-equipment-in-science-gm1039709256-278334763>



Када се идентификује бактерија, ради се антибиограм, који се израђује и чита по правилима EUCAST-а (СЛИКА 6) или CLSI-а, тако да се на основу извештаја антибиограма, тј. осетљивости диска антибиотика примењује одговарајући антибиотик [5]. Антибиограм је тест који се ради како би се одредила осетљивост бактерије на одређене антибиотике. Најчешће се користи диск дифузиона метода према стандардима EUCAST или CLSI, где се антибиотици стављају на дискове и постављају на инокулирану плочу. Након инкубације, мери се зона инхибиције раста

бактерија око сваког диска, што даје информацију о томе који антибиотици су ефикасни против изоловане бактерије. Новије технике, као што су аутоматизовани антибиограми који користе системе као што су ВИТЕК, омогућавају бржу обраду и тачнији резултат.

Слика 6. Антибиограм, који се израђује и чита по правилима EUCAST-а (Европско друштво за клиничку микробиологију и заразне болести)
преузето са: <https://www.eucast.org/>



Colistin Breakpoints

General Consultation 6 October - 15 November, 2021

Tab	Current listing Breakpoint Tables v11.0		Proposed listing Breakpoint Tables 12.0	
	S ≤	R >	S ≤	R >
Enterobacterales	2	2	(2)	(2)
Pseudomonas spp.	2	2	(4)	(4)
Acinetobacter spp.	2	2	(2)	(2)

* Note: increase of breakpoint from 2 to 4 mg/L is already approved

ЗАШТИТНИ ФАКТОРИ УРОТРАКТА ПРОТИВ НАСТАНКА ИНФЕКЦИЈЕ

Уринарне инфекције се према локацији на којој се јављају могу поделити на горње и доње уринарне инфекције. У горње уринарне инфекције спадају пијелонефритис, уретритис. У доње УИ спадају циститис, уретритис, простатитис. Мукоза уретера и медула бубрега су подложније инфекцијама од осталог дела урогениталног тракта. Нормалан урогенитални тракт брзо и ефикасно елиминисе вирулентне и авирулентне микроорганизме.

Висока осмоларност урина (концентрација) и низак РН (ПЕ ХА) вредност урина инхибира раст многих уропатогена. Урин мушкараца има јачи бактерицидни ефекат од урина жена због присуства простатне течности, што уз низак РН и осмоларност чини њихов урин отпорнијим на дејство уропатогена [5]. Висока концентрација амонијака, хиперосмоларност, снижен РН и спор проток крви у медули бубрега могу допринети смањеној леукоцитној хемотакси и бактерицидној активности леукоцита, што резултира смањеној отпорности на инфекције [6]. Код циститиса имамо присуство нитрита као једну од карактеристика а код пијелонефритиса нитрита, леукоцита и бактерија. Сам проток урина кроз уретру представља добар механизам одбране и заштиту од инфекције.

ПАТОГЕНЕЗА БАКТЕРИЈСКИХ УРИНАРНИХ ИНФЕКЦИЈА

Бактерија може ући у уринарни тракт на три начина: усходним путем преко уретре, хематогеним и лимфатичним путем. Жене се најчешће инфицирају усходним путем. Код жена је уретра краћа и пут до бешике за бактерију је лакши и краћи нарочито током сексуалног односа. Даље се бактерија може усходно кретати и изазвати запаљење генитоуринарног тракта.

Жене чешће оболевају од уринарних инфекција него мушкарци. Остали у ризику за оболевање су старији од 60 година, труднице, пацијенти са трансплантацијом бубрега, пацијенти са повредом кичменог стуба, пацијенти са уринарним катетерима, пацијенти са конгениталним болестима генитоуринарног тракта и имунокомпромитоване особе [7].

Уринарне инфекције могу бити акутне и хроничне. И једне и друге могу бити асимптоматске и симптоматске. Некомпликоване уринарне инфекције се најчешће јављају код сексуално активних младих жена. Компликоване уринарне инфекције се јављају код појединаца који имају структурне и функционалне абнормалности генитоуринарног тракта, присуство катетера и стања која не могу да се регулишу терапијом [7].

АСИМПТОМАТСКА БАКТЕРИУРИЈА (ABU)

Бактериурија је стање које карактерише присуство бактерија у урину. Може бити симптоматска или асимптоматска. Асимптоматска бактериурија (ABU) представља присуство бактерија у значајном броју ($\geq 10^5$ CFU/mL) без присуства симптома или знакова генитоуринарне инфекције [8,9]. Ово стање захтева терапију код специфичних популација, првенствено код трудница, где

нелечена бактериурија може довести до озбиљних компликација попут пијелонефритиса или превременог порођаја, као и код пацијената који се припремају за инвазивне урогениталне или хируршке интервенције. Праг броја бактерија у урину који се сматра значајним је $\geq 10^5$ CFU/mL (колоније формирајућих јединица по милилитру) а без симптома инфекције. Асимптоматска бактериурија се код већине пацијената не третира антибиотиком, већ само код трудница и пацијената пре урогениталних операција или инвазивних процедура (нпр. пре уградње протеза, трансуретралних процедура). Потребно је нагласити да у случају асимптоматске бактериурије рутинско лечење није потребно, осим у изузетним поменутих случајевима, како би се избегла непотребна употреба антибиотика и развој резистенције[10]. Превенција инфекције код асимптоматске бактериурије (АБУ) укључује:

1. Скрининг код трудница: Препоручује се рутински скрининг на АБУ у првом триместру трудноће и одговарајућа антибиотска терапија [11].
2. Припрема за хируршке интервенције: Пацијенти који иду на инвазивне уролошке захвате морају бити третирано како би се смањило ризик од постоперативних инфекција.
3. Антибиотска терапија само код специфичних индикација. Терапија је препоручена само код наведених ризичних група, док се код осталих треба избегавати како би се смањило ризик од развоја резистентних бактерија.
4. Правилна употреба антибиотика: Важно је користити антибиотике према резултатима антибиограма, а емпиријска терапија треба бити усмерена према највероватнијим патогенима.
5. Едукација пацијената: Образовање ризичних група о важности редовних контрола, придржавања терапије и правилног узимања уринских узорака може спречити компликације.

КЛИНИЧКА СЛИКА КОД РАЗНИХ ПОДГРУПА ПАЦИЈЕНАТА

Уринарне инфекције код деце млађе од 2 год. се манифестује неспецифичним симптомима, као што су ненапредовање, повраћање, летаргија и грозница. Деца старија од 2 године имају абдоминални бол, дизурију, често мокрење.

Одрасли са некомпликованом уринарним инфекцијама ограничени на уретру и бешику имају дизурију у комбинацији са честим мокрењем, супрапубичним болом, присуство крви у урину.

Пацијенти са инфекцијом горњег уринарног тракта, као што је пијелонефритис, имају бол у боку, мучнину, повраћање, грозницу, језу, ноћно знојење и осетљивост костовертебралног угла. Ови симптоми се могу појавити у присуству или одсуству симптома циститиса. Дизурија и учестало мокрење могу претходити инфекцији 1-2 дана. Бактеријемија потврђује дијагнозу пијелонефритиса.

Старији пацијенти могу имати атипичне симптоме, као што су делиријум, слабост, губитак тежине.

Бол у боку и грозница без присутних симптома у доњем уринарном тракту и асимптоматска бактеријемија се може видети код пацијената који имају постављене уринарне катетере [12].

Током неонаталног периода око 1% свих беба има бактерије у урину бешике. Инциденца је виша код дечака, и често је присутна бактеријемија. Обрезавање представља добру заштитну меру против уринарних инфекција код мушких новорођенчади. Међу предшколском децом, девојчице развијају уринарне инфекције чешће у поређењу са дечацима [12].

Присуство бактерија у урину током детињства повећава ризик за развој уринарних инфекција у одраслом добу.

Код мушкараца од 18.-65. године, инциденца уринарних инфекција је изразито ниска. Инфекција се најчешће јавља уколико постоји пласиран катетер, болест простате. Код жена ове старосне групе 20% има изражене симптоме уринарне инфекције.

Геријатријски пацијенти, пацијенти изнад 65. година имају значајно већу инциденцу за уринарне инфекције код оба пола подједнако [13]. Код мушкараца преко 65. година се често јављају проблеми са простатом. Самим тим се јавља смањен бактерицидни ефекат секреције простате и повећава се ризик од инфекције. Код жена преко 65. година се уринарне инфекције јављају често као последица пролапса бешике, као последица деменције, као последица дефицита естрогена и промене вагиналне флоре. Неуромускуларне болести и присуство уринарног катетера су допрносиоци фактори [14].

Хоспитализовани пацијенти су у већем ризику од добијања уринарних инфекција у односу на оне у ванболничким условима.

БАКТЕРИЈСКИ ИЗАЗИВАЧИ УРИНАРНЕ ИНФЕКЦИЈЕ КОД ПОЈЕДИНИХ СУБПОПУЛАЦИЈА

Труднице су у високом ризику за добијање уринарних инфекција. Код трудница долази до хормоналних промена које воде до промена у уретри, чинећи је подложнијом за везивање бактерија. Увећана материца може извршити притисак на бешику и пореметити уринарни проток, што може довести до циститиса и пијелонефритиса. Такође се може јавити асимптоматска бактериурија и треба је лечити јер може довести до превременог порођаја, компликације фетуса и новорођенчета. Труднице треба да ураде уринокултуру између 12. и 16. недеље гестације и поново у трећем триместру. Пацијенти са трансплантираним бубрегом имају повећан ризик од уринарних инфекција - најчешће се јављају циститис и пијелонефритис, а најчешћи узроковачи су *E.coli* и ентерококе (*Enterococcus spp*) [15].

Уринарни катетери су један од честих узрока уринарних инфекција и то бактеријама *E.coli*, ентерокок, стафилокок и гљивицама рода кандида [4]. Инфекција паренхима бубрега је најчешћа од стране грам позитивних бактерија (стафилокок, микобактерије), гљива (кандида) који долазе хематогеним путем. Инфекција грам негативних бактерија које се шире хематогеним путем је ретка.

Нормалну бактеријску флору око отвора уретре тј. нормалну микробиоту генитоуринарног тракта чини највећим делом *Staphylococcus epidermidis* [4] и друге бактерије попут **Lactobacillus** код жена. Бактерије из рода *Enterobacteriaceae* су најчешћи узрочници уринарних инфекција, а међу њима најчешћи узрочник је *Escherichia coli* у више од 80% случајева [16]. Поред ешерихије са разним уропатогеним типовима [17] уринарне инфекције изазивају *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*.

Код пацијената који су инфицирани болничким сојевима ових бактерија јавља се високи степен резистенције на антибиотике. Додатни отежавајући фактори су код пацијената са пласираним уринарним катетерима, пацијенти са каменом у бубрегу, код оних који имају дужи боравак у болници. Посебно треба истаћи интрахоспиталне инфекције болничким резистентним сојевима *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis*. Уринарне инфекције изазване болничким сојевима бактерија често су отпорне на антибиотике путем специфичних механизима резистенције (нпр. ESBL, MRSA, VRE). За идентификацију резистентних и мулти-антибиотик резистентних сојева бактерија на антибиотике круцијалну важност има антибиограм [18].

Међу грам позитивним кокама најзначајнији узрочници су ентерококе (*Enterococcus*) и стафилококус сапрофитикус (*Staphylococcus saprophyticus*) [5]. Ентерококне уринарне инфекције су најчешће код старијих мушкараца са катетерима или код оних који имају увећану простату.

Стаф. сапрофитикус се доминантно јавља код сексуално активних жена млађих од 40 година.

Стаф. епидермидис је присутан код хоспитализованих пацијената старијих од 50 година.

Грам позитивни бацили су ретки изазивачи уринарних инфекција. Ту спадају *Bacillus*, *Listeria monocytogenes*, дифтероиди и др.

Инфекција кандидом је ретка код имунокомпетентних пацијената [19], али је честа код хоспитализованих пацијената. Постоји више разлога инфекције кандидом, али ту је сигурно и претерана употреба антибиотика широког спектра. Предиспонирајући фактори за појаву кандиде су дијабетес мелитус, женски пол, ометање протока урина и др.

Уринарне инфекције су повезане и у значајној су корелацији код особа које имају неке од сексуално преносивих болести као што су инфекције изазване бактеријама *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* и код HIV пацијената [20].

ЗАКЉУЧАК

Дијагноза уринарних инфекција се ослања на симптоме и анализу урина, а три технике узорковања урина укључују технику средњег млаза, супрапубичну пункцију и узимање узорка преко катетера. У микробиолошким лабораторијама се користе аутоматизовани системи и

класичне технике за обраду урина, а број бактеријских колонија преко $\geq 10^5$ CFU/ml је од пресудног дијагностичког значаја. Целокупна дијагностика уринарних инфекција у микробиолошкој лабораторији има за циљ избор адекватног антибиотика, који ће имати бактерицидно дејство на изоловану бактерију, тако што ће деловати на одређену структуру бактеријске ћелије и на тај начин онемогућити њено даље умножавање у организму. Поред овога други циљ у микробиолошкој лабораторији је спречавање употребе антибиотика на које су бактерије урођено или стечено резистентне, што се постиже идентификацијом саме бактерије. Све то смањује неадекватну употребу антибиотика и смањује ширење резистенце на многе антибиотике. Правовремена дијагноза и рационална употреба антибиотика је кључна за смањење ризика од антимикробне резистенције, што је глобални здравствени проблем. Важно је истаћи све већу улогу молекуларних метода у идентификацији бактерија и резистенције.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2014;28(1):1-13.
2. Савић Б, Митровић С, Јовановић Т. МЕДИЦИНСКА МИКРОБИОЛОГИЈА- уџбеник за студенте медицине; Медицински факултет у Београду 2019.
3. Kenneth J. Ryan, C. George Ray. Sherris MEDICAL MICROBIOLOGY, sixth edition. McGraw Hill LLC, 2014. доступно на: https://www.academia.edu/43182183/Microbiology_Sherris_6th_Ed_ENGLISH
4. Kenneth J. Ryan, C. George Ray. Sherris MEDICAL MICROBIOLOGY, sixth edition. McGraw Hill LLC, 2014. доступно на: https://www.academia.edu/43182183/Microbiology_Sherris_6th_Ed_ENGLISH
5. Connie R. Mahon, Donald C. Lehman. Textbook of diagnostic microbiology. Elsevier. 2023. доступно на: https://www.google.rs/books/edition/Textbook_of_Diagnostic_Microbiology_E_Bo/L5iZEAAAQBAJ?hl=sr-Latn&gbpv=1&dq=Connie+R.+Mahon,+Donald+C.+Lehman.+Textbook+of+diagnostic+microbiology.&printsec=frontcover
6. Storme O., Saucedo T, Garcia-Mora A, Dehesa-Dávila M, Naber K. G. Risk factors and predisposing conditions for urinary tract infection. *Therapeutic Advances in Urology*, 2019;11, 1756287218814382.
7. Chenoweth, C. E., & Saint, S. Urinary tract infections. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2019;33(3): 403-416.
8. Nicolle, L. E. Asymptomatic bacteriuria. *New England Journal of Medicine*, 2019;379(12): 961-968.
9. Colgan, R., Nicolle, L. E., McGlone, A., & Hooton, T. M. Asymptomatic bacteriuria in adults. *American Family Physician*, 2017;96(8): 546-554.o
10. Nicolle, L. E., Gupta, K., Bradley, S. F., et al. (2019). Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2019;68(10): 1611-1615. o
11. Smaill, F. M., & Vazquez, J. C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019;11; CD000490.o
12. Geerlings S. E. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiology Spectrum*, 2016;4(5). doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0002-2012.
13. Rowe, T. A., & Juthani-Mehta, M. Diagnosis and management of urinary tract infection in older adults. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2018;28(1):75-89.
14. Hooton, T. M. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in older adults. *New England Journal of Medicine*, 2019;379(3):236-243.
15. Chapple, C. R., et al. Efficacy of antibacterials in preventing recurrent urinary tract infections and their impact on antimicrobial resistance: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Urology*, 2017;198(5):1031-1040.
16. Terlizzi, M. E., Gribaudo, G., & Maffei, M. E. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: Virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Frontiers in Microbiology*, 2017;8:1566.
17. Marrs, C. F., Zhang, L., & Foxman, B. *Escherichia coli* mediated urinary tract infections: Are there distinct uropathogenic *E. coli* (UPEC) pathotypes?. *FEMS Microbiology Letters*, 2020;354(2):129-136.
18. Matsumoto, T., & Takahashi, K. Multidrug-resistant gram-negative bacteria in urinary tract infections: Epidemiology and treatment options. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2020;33(2):148-155.
19. Kaur R, Kaur R. Symptoms, risk factors, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *Postgrad Med J*. 2021;97(1154):803-812. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139090. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33234708
20. 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):269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25853778; PMCID: PMC4457377