

Pregledni prispevek/Review article

# ZDRAVLJENJE NEZAPLETENE OKUŽBE SEČNEGA MEHURJA PRI ŽENSKAH V DRUŽINSKI MEDICINI

## MANAGEMENT OF UNCOMPLICATED CYSTITIS IN WOMEN IN FAMILY PRACTICE

*Josip Car<sup>1</sup>, Tanja Marinko<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Zdravstveni dom Ljubljana Šiška, Derčeva 5, 1000 Ljubljana

Prispelo 2002-02-25, sprejeto 2002-10-17; ZDRAV VESTN 2003; 72: 79-83

**Ključne besede:** okužbe sečil; družinska medicina; zdravljenje

**Izvleček** – Izhodišča. Akutna nezapletena okužba sečnega mehurja je ena najpogostejših okužb pri ženskah. V skladu s spoznanji raziskav iz zadnjih let se je zdravljenje akutne nezapletene okužbe sečnega mehurja skrajšalo in poenostavilo. Prispevek povzema literaturo o zdravljenju bolnic z akutno nezapleteno okužbo sečnega mehurja v družinski medicini in opisuje pristop k preiskavam in kontroli.

Zaključki. Bolnice z značilno klinično sliko akutne nezapletene okužbe sečnega mehurja v družinski medicini zdravimo empirično s trimetoprim-sulfametoksazolom (160 mg/800 mg/12 ur) tri dni. Po uspešnem zdravljenju kontrola ni potrebna. Za zdravljenje z zdravili druge izbire – fluorokinoloni (norfloksacin 400 mg/12 ur, ciprofloksacin 250 mg/12 ur) se odločimo pri alergiji ali dokazani rezistenci na trimetoprim-sulfametoksazol. Kadar klinična slika ali laboratorijski izvidi niso značilni, a tudi v primeru neuspešnega tridnevnega empiričnega zdravljenja, je potrebno narediti urinokulturo, včasih tudi ginekološki pregled. Bolnico vedno poučimo tudi o nespacificnem zdravljenju in preventivnih ukrepih.

## Uvod

Akutna nezapletena okužba sečnega mehurja (cistitis) je ena najpogostejših okužb pri ženskah. Okužba sečil prizadene polovico žensk vsaj enkrat v življenju (1). Pomen okužbe ponašajo tudi zdravstvenostatistični podatki za Slovenijo. V letu 1998 je bilo v ambulantah splošne/družinske medicine pri ženskah registriranih 3416 primerov akutnega vnetja sečnega mehurja (diagnoza N 300 po 10. Mednarodni klasifikaciji bolezni), 1092 primerov, opredeljenih z diagnozo cistitis, neopredeljen (N 309) in 67 primerov nespecificnega uretritisa (N 341). Skupno je bilo registriranih 4575 primerov s povprečnim trajanjem bolniškega staleža 10,88 dneva (2). Največje tveganje za okužbo je med spolno aktivnimi ženskami, kjer je incidenca cistitisa med 0,5% in 0,7% na leto (3). Razlogi za to so povezani z anatomijo ženskih sečil in določenimi vedenjskimi dejavniki, vključno z zadrževanjem vode, spolno dejavnostjo, uporabo diafragme (4) in spermicidov (5). Na srečo je večina okužb nezapletenih in so le redko povezane z anatom-

**Key words:** urinary tract infections; family practice; treatment

**Abstract** – Background. Acute uncomplicated cystitis in women is one of the most common infections in women. Recent studies have made treatment of acute uncomplicated cystitis in women shorter and less complicated. We summarize the literature on treatment of women with acute uncomplicated cystitis in family practice and outline the approach to investigations and follow-up visits.

Conclusions. Women with characteristic clinical picture of acute uncomplicated cystitis shall be treated in family practice empirically with trimethoprim-sulfamethoxazole (160 mg/800 mg/12 h) for three days. There is no need for follow-up visit after successful treatment. Patients with known allergy or resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole are treated with second choice drugs – fluoroquinolones (norfloxacin 400 mg twice a day, ciprofloxacin 250 mg twice a day). In the case of uncharacteristic clinical picture for acute cystitis or uncharacteristic laboratory results and in the case of unsuccessful three-day empirical treatment urine culture has to be performed and gynaecological examination as well. The patient should be educated about non-specific treatment and about preventive measures.

skimi ali funkcijskimi spremembami sečil (6), zato poglobljena diagnostična obravnava pri mladih ženskah (18-65 let) z nezapleteno okužbo sečnega mehurja ni potrebna (7, 8). Okužbo pogosto zdravimo empirično, brez urinokulture ali določanja občutljivosti bakterij (7). To je možno, ker je spekter možnih povzročiteljev ozek in njihova občutljivost na antibiotike predvidljiva (9). Nimamo podatkov o rezistenci patogenov v družinski medicini za Slovenijo, čeprav iz podatkov za bolnišnične vzorce posredno sklepamo, da je rezistenca bakterij nizka.

## Klinična slika akutne nezapletene okužbe mehurja

Akutno okužbo spodnjih sečil pri ženskah delimo na okužbo sečnega mehurja in okužbo sečnice (urethritis). Značilni klinični simptomi in znaki akutne okužbe sečnega mehurja so: dizurija, pekoče odvajanje seča, siljenje na vodo, polakisurija, pogosto odvajanje manjših količin seča (bolnica urinira pogosteje kot na 2 uri), bolečina nad sramno kostjo, občutek

nepopolno izpraznjenega sečnega mehurja po mikciji in včasih krvav seč. Simptomi se pojavijo nenadno, so številni in močno izraženi.

### Diferencialna diagnoza

Pri diferencialni diagnozi nas usmerjajo naslednji simptomi in znaki: mrzlica, splošna oslabeledost, mejno povišana ali povišana telesna temperatura, enostranske ali obojestranske ledvene bolečine, boleč ledveni poklep, slabost, bruhanje, diareja, nožnični izcedek in blago izraženi dalj časa trajajoči simptomi. Pomislimo predvsem na akutno okužbo zgornjih sečil, na uretritis ali na ginekološko bolezen (vaginitis).

Za akutni pielonefritis so značilni slabo počutje, povišana telesna temperatura, spontane ledvene bolečine in boleč ledveni poklep, medtem ko dizurične težave niso vedno prisotne. Pri hujši obliki pielonefritis spremljata bruhanje in driska.

Za uretritis so značilni dizurija, bolečine v spodnjem delu trebuha in nožnični izcedek ali krvavitev. Značilno je, da se razvije postopno. Etiološko je pomemben podatek o menjavi spolnega partnerja in uporabi zaščitnih sredstev, za katere moramo aktivno povprašati. Povzročajo ga spolno preneseni povzročitelji.

Dizurija je lahko prisotna tudi pri vaginitisu – značilen je postopen nastanek ter nožnični izcedek.

### Delitev na nezapleteno in zapleteno okužbo

Ob značilnih kliničnih simptomih in znakih lahko sklepamo na akutno okužbo sečnega mehurja, ki pa jo nadalje delimo na nezapleteno in zapleteno obliko. Dejavniki tveganja za zapleteno okužbo sečil so: funkcijske ali anatomske nepravilnosti sečil (prirojene ali pridobljene), nosečnost, sladkorna bolezen, oslabeledjena imunska odpornost, nedavni urološki poseg ali operacija, simptomi okužbe sečil, ki trajajo več kot sedem dni, starost nad 65 let, nedavno zdravljenje z antibiotiki, bolnišnična okužba in trajni urinski kateter. Ločitev med zapletenimi in nezapletenimi okužbami je pomembna, tako zaradi drugačnega poteka preiskav kot zdravljenja. Okužba sečil pri moških se vedno šteje kot zapletena in zahteva poglobljeno etiolško obravnavo.

### Povzročitelji

Daleč najpogostejši povzročitelj akutnega nezapletenega cistitisa pri mlajših ženskah je *Escherichia coli* (80%), v manjšem deležu *Staphylococcus saprophyticus* (5 do 15%), redko druge bakterije (*Enterobacteriaceae*, *Enterococci*) (7, 9). Običajna pot širjenja okužbe je ascendentna – transuretralna, redko hematogena. Večina bakterij, ki povzročajo okužbo sečil, izvira iz prebavil. Redkeje povzročajo okužbo sečil bakterije s kože ali iz bolnišničnega okolja.

### Preiskave

Pri opredeljevanju okužbe sečil je nadvse pomemben pravi len odvzem seča. Za preiskave je najprimernejši vzorec srednjega curka seča pri prvi jutranji mikciji po očiščenju spolovila. Tudi pri odsotnosti okužbe je seč le redkokdaj sterilen. Pri ženskah je lahko kontaminiran z izločki nožnice (*Laktobacili*) in z bakterijami s presredka (po Gramu negativne bakterije). Praviloma se vzorec seča dostavi v laboratorij v eni uri od odvzema, saj se število bakterij v vzorcu seča pri sobni temperaturi podvoji na 30 minut. Ko hiter transport ni mogoč, si pomagamo s shranjevanjem seča v hladilniku pri 4° C, vendar ne dalj kot 24 ur.

### Piurija

Piurija pomeni prisotnost 10 ali več levkocitov v mm<sup>3</sup> necentrifugiranega seča ter 5 ali več levkocitov v vidnem polju pri mi-

skroskopskem pregledu sedimenta centrifugiranega seča (normalno je v sedimentu seča do 5 levkocitov v vidnem polju).

Lahko jo dokažemo tudi posredno kvalitativno z levkocitnim esteraznim testom s pomočjo barvne reakcije na testnem lističu. Dokazujemo prisotnost encima esteraze nevtrofilnih levkocitov v seču. Občutljivost testa je 71%, specifičnost pa 85% (10). Test je lahko negativen pri zgodnji, a klinično pomembni okužbi. Negativen test skoraj z gotovostjo izključuje piurijo. Test ni zanesljiv, kadar so v seču prisotni kri, rifampicin, bilirubin, nitrofurantoin (11).

Sterilna piurija je odkritje piurije brez prisotnosti bakteriurije; pri tem pomislimo na spolno prenosljivo okužbo. V kombinaciji z odkritjem večjega števila ploščatoceličnega epitela pomeni kontaminacijo seča. Lahko je tudi odraz predhodnega zdravljenja z antibiotiki, boleznimi sečnih kamnov, intersticijskega nefritisa, tuberkuloze ali tujkov v sečilih.

### Bakteriurija

Za okužbe sečil je značilna prisotnost bakterij v urinu ali bakteriurija.

Bakteriurijo lahko dokažejo naslednji testi:

#### Nitritni test

Test ugotavlja prisotnost nitrita v seču, ki nastane pri bakterijski razgradnji nitrata iz hrane ob prisotnosti encima nitratne reduktaze, ki ga sintetizirajo nekatere bakterije. Testiramo prvi jutranji vzorec seča. Negativni test ne izključuje okužbe sečil. Test ni zanesljiv, če je prisotna kri, barvila ali urobilinogen v seču. Enterokoki in stafilokoki nimajo nitratne reduktaze, kar dodatno omejuje uporabo testa. Občutljivost testa je od 35% do 85%, specifičnost pa 95% (10).

#### Mikroskopska preiskava sedimenta centrifugiranega seča pri 400-kratni povečavi

Čeprav ne moremo opredeliti vrste bakterij, sklepamo na okužbo sečil, če najdemo v vidnem polju 20 ali več bakterij. Občutljivost preiskave je 50%, specifičnost pa 95% in variira glede na postavljene meje in izkušnost preiskovalca (10). Prisotnost več kot 20 epitelijskih celic govori za verjetno kontaminacijo seča z nožničnim izcedkom.

#### Semikvantitativni test

Na trgu so številni tovarniški testi (Uricult, Uriline, Dipinoc, Cult-Dip plus...). Testno ploščico, ki je prekrita z različnimi gojišči, prelijemo s sečem in jo inkubiramo pri 37° C. Po 16 do 24 urah po priloženi shemi odčitamo število bakterijskih kolonij. Testno ploščico lahko pošljemo v laboratorij za opredelitev vrste bakterij in za antibiogram.

#### Urinokultura

Vrsto bakterij in število bakterijskih kolonij (CFU-koliformnih bakterijskih kolonij) v mililitru seča lahko natančno opredelimo samo s kvantitativno urinokulturo. Poleg določitve vrste bakterij, ki povzročajo okužbo, lahko z antibiogramom preverimo antibiotično občutljivost povzročitelja. Občutljivost urinokulture variira od 50% do 0,95 glede na postavljene meje števila CFU. Specifičnost variira od 85%-99%. Verjetno pomembnejše (signifikantne) urinokulture v odsotnosti piurije ali nitritov je majhna (12, 13).

Žal »zlatega standarda« za postavitev diagnoze okužbe sečil nimamo. Znano je, da tradicionalna meja 10<sup>5</sup> CFU/mL v urinokulturi ni tako zanesljiva, da tudi nižje vrednosti (10<sup>3</sup> do 10<sup>4</sup>) lahko predstavljajo zgodnjo okužbo in, kar je še pomembnejše, da simptomi, povezani z nižjimi vrednostmi CFU, enako odgovorijo na antibiotično zdravljenje kot pri višjih vrednostih (14-16).

Glede na omejeni spekter možnih povzročiteljev in njihovo predvidljivo občutljivost na antibiotike urinokultura pri nezapleteni okužbi sečil redko spremeni siceršnjo izbiro antibiotika.

Asimptomatska bakteriurija pomeni odkritje pomenljive bakteriurije ( $10^5$  ali več CFU v ml seča) v dveh vzorcih seča brez piurije in brez kliničnih simptomov okužbe sečil. Za zdravljenje asimptomatske bakteriurije se odločimo le pri nosečnicah in bolnikih pred urološkim posegom ali drobljenjem sečnih kamnov, sicer je ne zdravimo (17, 18). Smo pa nanjo posebej pozorni pri ženskah s sladkorno boleznijo (19).

### Eritrociturija

Normalno so v sedimentu seča do trije eritrociti. Eritrociturija je nespecifičen izsledak pri okužbi sečil. Lahko je posledica hemoragičnega cistitisa in običajno izgine po antibiotičnem zdravljenju. Če ne izzveni, je potrebno nadaljevati s preiskavami za opredelitev eritrociturije.

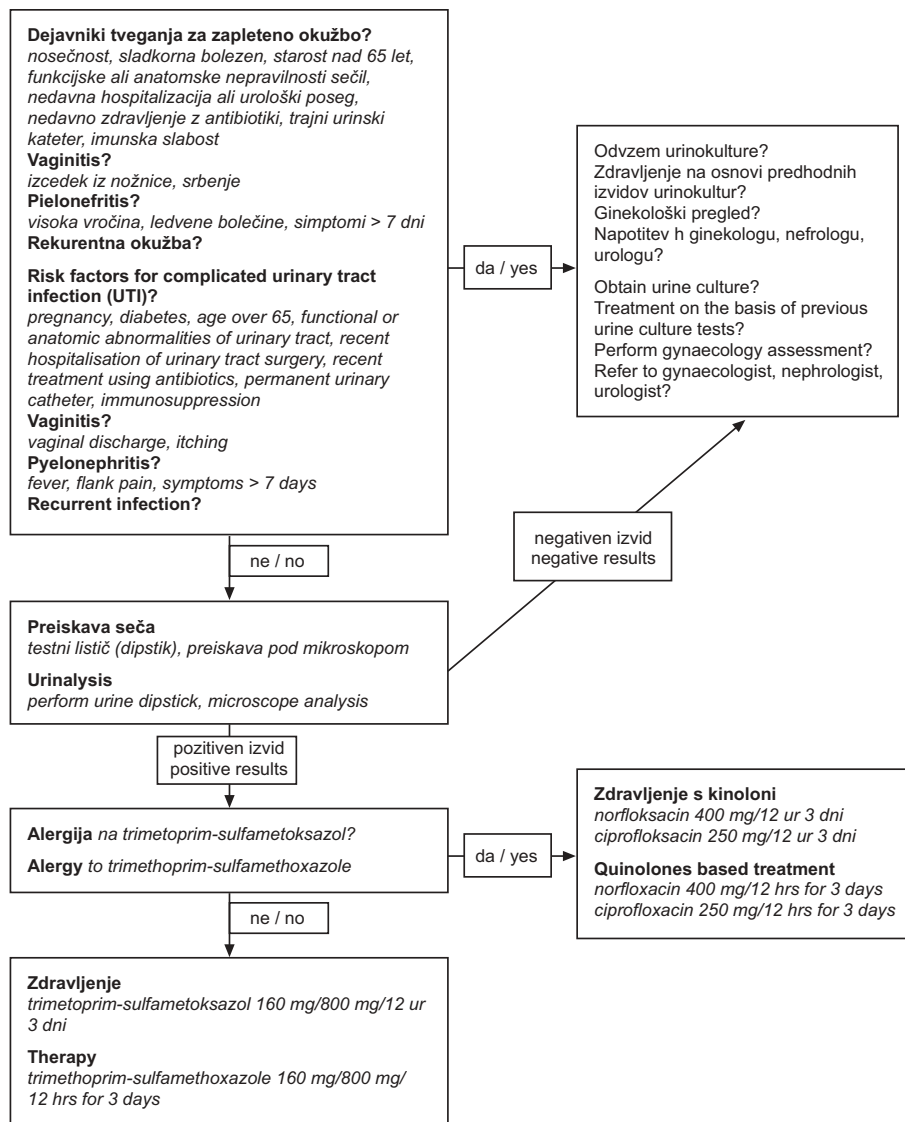
Pozitiven rezultat za kri v urinu na testnem lističu zahteva nadaljnji pregled urina z mikroskopom za razločevanje med hematurijo in hemoglobinurijo in za ugotavljanje prisotnosti cilindrov. Prav tako iščemo prisotnost cilindrov pri pozitivnih proteinih na testnem lističu.

Vrednost laboratorijskih preiskav omejuje dejstvo, da sta tako piurija kot tudi bakteriurija lahko posledica nepravilnega odvzema urina in tako predstavljata kontaminacijo seča iz nožnice ali presredka (20). Pomembno je še, da s prostim očesom ni možno zanesljivo odčitati subtilnih sprememb barve lističa. Za večjo zanesljivost moramo testne lističe odčitati z instrumentom (Fotometrom) (21).

### Pristop k preiskavam

Diagnostična obravnava nezapletene akutne okužbe sečnega mehurja se začne z oceno verjetnosti okužbe glede na bolnične simptome. Glede na negotovo vrednost diagnostičnih preiskav je pomembno, da poskušamo oceniti, katere bolnice bodo verjetno imele korist od zdravljenja in pri katerih bodo preiskave spremenile siceršnje zdravljenje (22, 23). Pri značilni klinični sliki je verjetnost pravilne diagnoze na temelju anamneze visoka, zato je primerno bolnice z značilnimi simptomi zdraviti tudi brez opravljanja laboratorijskih preiskav (24–27).

Ko se odločimo za preiskave, je prva preiskava testni listič, ki je najhitrejša, najpreprostejša in tudi najcenejša preiskava. Če ta potrdi verjetno okužbo, pričnemo z zdravljenjem (28, 29). V primeru, ko je rezultat preiskave s testnim lističem nejasen, je možen naslednji korak: mikroskopska preiskava urina (30) in urinokultura pri nejasni klinični sliki. Preiskava s testnim lističem nekoliko zviša verjetnost pravilno postavljene diagnoze v primerjavi z odločanjem samo na temelju klinične ocene (31). Prisotnost vaginalnih simptomov torej zahteva ginekološki pregled; v primeru simptomov, ki bi govorili za uretritis, je potrebno ukrepati v smislu obravnave spolno prenosljivih bolezni; pri sumu na pielonefritis pa je potrebna obravnava v širšem internističnem smislu. Pomembno je tudi, da smo pozorni na kakršenkoli podatek iz anamneze, ki bi govoril o zvišanem tveganju za spolno prenosljivo okužbo.



Sl. 1. Algoritem obravnave okužbe sečil pri ženskah v družinski medicini.

Fig. 1. Algorithm for urinary tract infection (UTI) management in females in family practice.

### Zdravljenje

Ločimo specifično zdravljenje, ki je usmerjeno na povzročitelja bolezni, ter nespecifično zdravljenje, ki poveča uspešnost specifičnega zdravljenja in je zato zelo pomembno za uspeh zdravljenja. Na sliki 1 je predstavljen algoritem obravnave okužbe sečil pri ženskah v družinski medicini.

### Specifično zdravljenje

V zadnjih letih je bilo ugotovljeno, da je 3-dnevno zdravljenje akutne okužbe sečil enako učinkovito kot 7-dnevno ali dalj časa trajajoče zdravljenje (9, 32). Zdravljenje z enim samim odmerkom je manj uspešno kot 3-dnevno zdravljenje (33). Zdravilo prve izbire za zdravljenje akutne nezapletene okužbe sečnega mehurja je trimetoprim-sulfametoksazol (160 mg/800 mg na 12 ur), trajanje zdravljenja pa 3 dni (7, 34, 35). Sam trimetoprim (100 mg/12 h) je enako učinkovit kot v kombinaciji s sulfametoksazolom (7, 34). Fluorokinolone (norfloksacin 400 mg/12 ur, ciprofloksacin 250 mg/12 ur) (36) uporabimo v primeru rezistence povzročitelja na trimetoprim-sulfametoksazol ali alergije na zdravilo. Navedeni kemoterapevti

ki dosegajo visoke koncentracije v seču in okolnih tkivih, obenem pa minimalno spremenijo nožnično floro.

Pri nosečnicah so kontraindicirana običajna zdravila za zdravljenje okužbe sečil, zato moramo vedno, preden predpišemo zdravilo, bolnico povprašati o morebitni nosečnosti. V nosečnosti zdravimo okužbo sečil s penicilini in cefalosporini prve generacije (37).

Sedemdnevno zdravljenje pride v poštev pri bolnicah, pri katerih simptomi trajajo več kot sedem dni in je zato pri njih večja možnost za razvoj pielonefritisa zaradi zamude v zdravljenju, pri bolnicah, starejših od 65 let, in pri bolnicah s sladkorno boleznijo. V teh primerih se pred začetkom zdravljenja praviloma odločimo za urinokulturo.

### Nespecifično zdravljenje

V navodilih za zdravljenje je pomembno bolnici dati navodila o pitju čimveč tekočine: 2 dl na uro čez dan (2–3 l/dan). Svetujemo tudi pogostejše odvajanje vode (na dve do tri ure) in zgodnje odvajanje vode po spolnem odnosu. Verjetno ima pozitiven učinek tudi pitje soka ameriških brusnic, ki deluje uroantiseptično (38, 39). Pri ženskah po menopavzi zmanjša uporaba lokalnega estrogena verjetnost ponovitve okužbe (40).

### Rekurenca

Ponovitev okužbe sečil imenujemo rekurenca, pojavi se pri več kot 25% okužb sečil pri mlajših ženskah (41, 42). Razlikujemo relaps in reinfekcijo. V veliki večini primerov je rekurenca posledica okužbe v presledku več mesecev (reinfekcija) (43, 44).

### Reinfekcija

Reinfekcija ne pomeni nezadostnega zdravljenja. Nastane zaradi ponovne okužbe, ki jo lahko olajšajo motene obrambne sposobnosti telesa, kolonizacija predela ob sečnici z uropatogenimi sevi bakterij ali spremembe v normalni bakterijski flori med primarnim antibiotičnim zdravljenjem (45). Zdravljenje reinfekcije je praviloma enako kot sporadične okužbe, vendar pa pred začetkom zdravljenja opredelimo občutljivost patogena na antibiotike (46). Ženske z več kot tremi ponovitvami okužbe letno napotimo k specialistu za uvedbo profilaktičnega zdravljenja.

### Relaps

Relaps pomeni ponovitev okužbe sečil z istim povzročiteljem v prvih dveh tednih po končanem zdravljenju. Vzrok je neučinkovito zdravljenje, nezadostna učinkovitost kemoterapevtika, prisotnost sečnih kamnov, brazgotin, ledvičnih cist ali neustrezno nespecifično zdravljenje. Bolnico praviloma napotimo k specialistu.

### Kontrola

Bolnici z nezapleteno okužbo sečil naročimo, da pride na kontrolni pregled, če težave v nekaj dneh ne izginejo ali če se poslabšajo, sicer kontrolni pregled ni potreben. Pri zapletenih okužbah je potreben kontrolni pregled.

### Zaključki

Nov pristop k zdravljenju akutne nezapletene okužbe sečnega mehurja pri mlajših ženskah poenostavlja zdravljenje tako za bolnico kot zdravnika/co. Uspešnost tridnevnega zdravljenja je enaka 7-dnevemu ali daljšemu, hkrati pa kar najmanj vpliva na širjenje rezistence med povzročitelji okužbe. Krajše zdravljenje bolnice manj obremeni, izboljša sodelovanje ter nazadnje tudi zmanjša stroške zdravljenja (9).

In kakšna je prihodnost zdravljenja akutne nezapletene okužbe sečnega mehurja pri mlajših zdravih ženskah? Najnovejše raziskave ugotavljajo uspešnost samozdravljenja pri ženskah, ki so bolezen prebolele že večkrat v svojem življenju (27). Ko se pojavijo značilni simptomi, se bolnica začne samozdraviti. S tem pristopom k zdravljenju je obisk pri zdravniku potreben le v primeru neuspešnega zdravljenja (47).

### Literatura

- Kunin CM. Urinary tract infections: Detection, prevention, and management. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997: 1–419.
- Zdravstveno statistični letopis Slovenija. Zdrav Var 1997; 36: Suppl 4: 1–458.
- Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996; 335: 468–74.
- Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection: I. Diaphragm use and sexual intercourse. *Am J Public Health* 1985; 75: 1308–13.
- Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infection. Role of host defenses. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 531–49.
- Fowler JE Jr., Pulaski ET. Excretory urography, cystography, and cystoscopy in the evaluation of women with urinary-tract infection: a prospective study. *N Engl J Med* 1981; 304: 462–5.
- Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993; 329: 1328–34.
- Johnson JR, Stamm WE. Urinary tract infections in women: diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1989; 111: 906–17.
- Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 551–81.
- Fihn SD, DeWitt DE. Outpatient medicine. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1998.
- Murray PR, Baron EJ. Manual of clinical microbiology. 7th ed. American Society for Microbiology, 1999.
- Ditchburn RK, Ditchburn JS. A study of microscopical and chemical tests for the rapid diagnosis of urinary tract infections in general practice. *Br J Gen Pract* 1990; 40: 406–8.
- Bailey BL Jr. Urinalysis predictive of urine culture results. *J Fam Pract* 1995; 40: 45–50.
- Kunin CM, White LV, Hua TH. A reassessment of the importance of «low-count» bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. *Ann Intern Med* 1993; 119: 454–60.
- Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982; 307: 463–8.
- Komaroff AL. Urinalysis and urine culture in women with dysuria. *Ann Intern Med* 1986; 104: 212–8.
- Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly people: evidence and practice. *CMAJ* 2000; 163: 285–6.
- Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med* 2000; 343: 992–7.
- Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ et al. Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group. *Diabetes Care* 2000; 23: 744–9.
- Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med* 2000; 160: 2537–40.
- Holland DJ, Bliss KJ, Allen CD, Gilbert GL. A comparison of chemical dipsticks read visually or by photometry in the routine screening of urine specimens in the clinical microbiology laboratory. *Pathology (Phila)* 1995; 27: 91–6.
- Pauker SG, Kassirer JP. The threshold approach to clinical decision making. *N Engl J Med* 1980; 302: 1109–17.
- Winkens RA, Leffers P, Trienekens TA, Stobberingh EE. The validity of urine examination for urinary tract infections in daily practice. *Fam Pract* 1995; 12: 290–3.
- Baerheim A, Digranes A, Hunskaar S. Equal symptomatic outcome after antibacterial treatment of acute lower urinary tract infection and the acute urethral syndrome in adult women. *Scand J Prim Health Care* 1999; 17: 170–3.
- Saint S, Scholes D, Fihn SD, Farrell RG, Stamm WE. The effectiveness of a clinical practice guideline for the management of presumed uncomplicated urinary tract infection in women. *Am J Med* 1999; 106: 636–41.
- Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001; 135: 41–50.
- Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med* 2001; 135: 9–16.
- Bartlett RC, O'Neill D, McLaughlin JC. Detection of bacteriuria by leukocyte esterase, nitrite, and the automicrobic system. *Am J Clin Pathol* 1984; 83: 683–7.
- Marsik FJ, Owens D, Lewandowski J. Use of the leukocyte esterase and nitrite tests to determine the need for culturing urine specimens from a

- pediatric and adolescent population. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986; 4: 181-3.
30. Morrison MC, Lum G. Dipstick testing of urine—can it replace urine microscopy? *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 590-4.
  31. 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: 13-9.
  32. Bren A, Lindič J. Bakterijske okužbe sečil. In: Kocijančič A, Mrevlje F eds. *Interna medicina*. 2., dopolnjena izd. Ljubljana: EWO, DZS, 1998: 820-34.
  33. Fihn SD, Johnson C, Roberts PL, Running K, Stamm WE. Trimethoprim-sulfamethoxazole for acute dysuria in women: a single-dose or 10-day course. A double-blind, randomized trial. *Ann Intern Med* 1988; 108: 350-7.
  34. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 745-58.
  35. Baerheim A. Empirical treatment of uncomplicated cystitis. *BMJ* 2001; 323: 1197-8.
  36. Naber KG. Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections? *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 331-41.
  37. MacLean AB. Urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 273-7.
  38. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [computer file] 2000 (2): CD001321.
  39. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in. *BMJ* 2001; 322: 1571-1.
  40. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753-6.
  41. Ikaheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, Karkkainen U, Kuosmanen P, Lipponen P, Makela PH. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 91-9.
  42. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990; 80: 331-3.
  43. Nicolle LE, Ronald AR. Recurrent urinary tract infection in adult women: diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1: 793-806.
  44. Pfau A, Sacks T, Engelstein D. Recurrent urinary tract infections in premenopausal women: prophylaxis based on an understanding of the pathogenesis. *J Urol* 1983; 129: 1153-7.
  45. Fowler JE Jr, Stamey TA. Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. VII. The role of bacterial adherence. *J Urol* 1977; 117: 472-6.
  46. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 259-68.
  47. Herxheimer A. Helping patients take responsibility for their own health. *Ann Intern Med* 2001; 135: 51-2.
-