



Infekce močových cest

Inovativní technologie, která vede k rychlé diagnostice a cílené léčbě UTI

Úvod

Infekce močových cest (*urinary tract infections* – UTI) patří celosvětově mezi nejčastější bakteriální infekce, které postihují každý rok přibližně 150 milionů lidí [1]. To má za následek nejen miliony lékařských konzultací v lůžkových a ambulantních zařízeních, ale také vysoké výdaje na zdravotní péči a sociální náklady [2].

UTI jsou jednou z hlavních nozokomiálních infekcí. Mikroorganismy vstupují do katetrizovaného močového systému extraluminální cestou v důsledku mikrobiální kontaminace periuretrální zóny a následnou kolonizací směrem k močovému měchýři, nebo cestou intraluminální způsobenou kolonizací močového traktu [2].

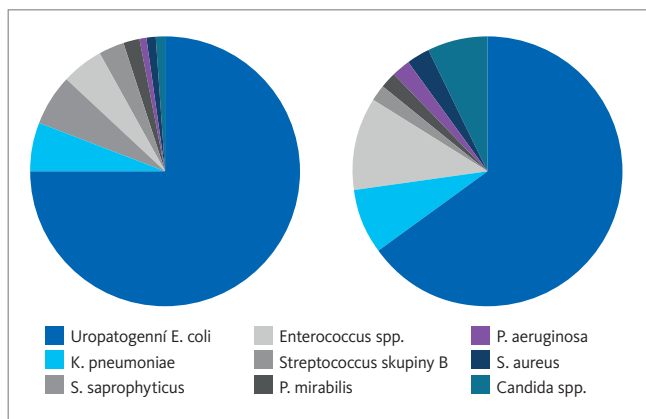
Infekce močových cest jsou klinicky klasifikovány jako nekomplikované a komplikované, v závislosti na absenci nebo přítomnosti základních strukturních nebo funkčních abnormalit močových cest [3]. Infekce dále rozdělujeme podle místa jejich výskytu na infekce dolních močových cest (cystitida, uretritida) a na infekce horních cest močových (pyelonefritida) [4].

Ženská anatomie, nedávno prodělaný zánět močových cest, sexuální aktivita, cukrovka, obezita a určitá genetická citlivost k infekčnímu agens jsou časté rizikové faktory spojené s infekcemi dolních močových cest. Komplikované infekce močových cest souvisejí s onemocněním ledvin (např. chronické onemocnění ledvin,

selhání ledvin, transplantace ledvin), obstrukcemi močových cest, retencí moče, močovými kameny, těhotenstvím a imunosupresivním onemocněním [2].

U infekce močových cest jsou sledovány různé symptomatické nebo dokonce i asymptomatické průběhy, proto správná diagnóza UTI kombinuje anamnézu pacienta, klinické příznaky a laboratorní diagnostiku. Dolní UTI se projevuje algurií, pollakiurií, dysurií, akutní suprapubickou nebo břišní bolestí, celkovým pocitem nemoci a občasnou hematurií, zakalenou nebo páchnoucí močí. Horní UTI vykazuje závažnější a systematičtější projevy, a kromě příznaků dolní UTI zahrnuje také bolest v kostovertebrálním úhlu, horečku a zimnici. Infekce močových cest mohou rovněž indikovat nespecifické příznaky, jako je únava, vyčerpání, chronická bolest hlavy, nechutenství, nevolnost, zvracení, občasně zvýšení tělesné teploty a změna duševního stavu [2]. Diagnóza založená na anamnéze pacienta a přítomnosti symptomů je v mnoha zemích stále běžná, často však nepřesná [5].

Ačkoliv je uropatogenní *Escherichia coli* nejčastější původce spojený s komplikovanými i nekomplikovanými infekcemi močových cest, různé mikroorganismy, včetně gramnegativních a grampozitivních bakterií a různých druhů hub, mohou infekci rovněž vyvolat (obr. 1; [3]).



Obr. 1 Epidemiologie komplikovaných (levý diagram) a nekomplikovaných (pravý diagram) infekcí močových cest. Převzato z [3].

Podezření na výskyt infekce močových cest přispívá k vysokému laboratornímu zatížení, ačkoliv je nakonec 80 % vzorků negativních [6]. Empirická léčba pacientů širokospektrálními antibiotiky bez správného vyšetření může mít nežádoucí dopad na celkový nárůst antimikrobiální rezistence. Protože pouze 17 % všech pacientů s podezřením na UTI léčených antibiotiky prošlo řádnou analýzou moči [7].

Rutiní diagnostika UTI

Makroskopické hodnocení vzhledu moči je často prvním ukazatelem podezření na infekci močových cest. Abnormální zbarvení způsobené makrohematurií nebo pseudomonální UTI a nepříjemný zápach nebo zákal způsobený pyurií jsou známými projevy.

Chemické vyšetření moči (tzv. *dipstick* test) je nejčastěji používaný screeningový test na přítomnost infekce močových cest. Přítomnost dusitanů, jako metabolický produkt získaný redukcí dusičnanů v moči působením mikroorganismů (např. *Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella*), je indikátorem bakteriurie. Nicméně mnoho patogenů močových cest neredukuje dusičnany (např. *Enterococcus*, *Gonococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*), což znamená, že přítomnost dusitanů není spolehlivým parametrem. Pozitivní leukocyty, bílkovina a erytrocyty jsou běžné parametry indikující zánětlivé stavy. Nicméně diagnostická senzitivita a specifita je relativně nízká, a proto negativní výsledek chemické analýzy moči není dostatečný k vyloučení infekcí močových cest, jsou-li přítomny typické symptomy [5].

Mikroskopie vzorků moči obarvených Gramovým barvením je běžným standardem. Hlavní výhodou mikroskopického vyšetření moči je informace o infekčním agens pro zahájení antimikrobiální terapie. Ačkoliv je senzitivita mikroskopického vyšetření moči u vzorků

$\geq 10^5$ CFU/ml vysoce spolehlivá, tak u nižší bakteriální koncentrace je její klinická užitečnost omezena, především u nekomplikovaných UTI v ambulantních podmínkách [8].

Kultivace moči zůstává důležitým testem v souvislosti s diagnostikou UTI, především pro identifikaci infekčního mikroorganismu. Běžnou „zlatou standardní“ definicí bakteriurie je přítomnost $\geq 10^5$ CFU/ml, která byla stanovena pro ženy s akutní pyelonefritidou nebo asymptomatickou UTI, ale byla přizpůsobena i pro jiné skupiny pacientů [8]. Vzhledem k tomu, že mnoho pacientů s UTI vykazuje bakteriurii s $\leq 10^5$ CFU/ml, mnoho laboratoří již používá nižší počet kolonií jako mezní hodnoty k zvýšení citlivosti kultivace moči.

Pozitivní kultivace vzorků moči nakonec vedou k testování citlivosti na antimikrobiální látky (antibiogram) a k identifikaci vhodného a specifického antibiotika pro cílené léčení přítomné mikrobiální infekce. Testování citlivosti pomocí agarové difúzní metody [9] je stále spolehlivým „zlatým standardem“, ale nepřímé přístupy včetně nových technologií, jako je hmotnostní spektrometrie MALDI-TOF a měření bakteriálních metabolitů v přítomnosti antibiotik, jsou podhodnoceny [10].

Detekce močových částic pomocí fluorescenční průtokové cytometrie

Analyzátor řady UF od společnosti Sysmex využívá metodu fluorescenční průtokové cytometrie k detekci buněčných a nebuněčných částic, např. bakterií, kvasinek, erytrocytů, leukocytů a dalších parametrů ve vzorcích moči a tělních tekutin (obr. 2).

| Diagnostické parametry | Výzkumné parametry |
|------------------------|---------------------------|
| Erytrocyty | Lyzované erytrocyty |
| Nelyzované | Malé kulaté buňky |
| Leukocyty | Atypické buňky |
| Shluky leukocytů | Buněčná drť |
| Epiteliální buňky | Vodivost |
| Dlaždicovitě | Osmolalita |
| Nedlaždicovitě | |
| Přechodné | |
| Renální tubulární | |
| Válce | |
| Hyalinní | |
| Patologické | |
| Bakterie | |
| Krystaly | |
| Kvasinky | |
| Spermatozoa | |
| Hlen | |
| | Parametry tělních tekutin |
| | Erytrocyty |
| | Leukocyty |
| | Mononukleáry |
| | Polymorfonukleáry |
| | Epiteliální buňky |
| | Počet jaderných buněk |
| | Bakterie |

Obr. 2 Přehled diagnostických, výzkumných parametrů a parametrů tělních tekutin, které poskytují analyzátoři UF-4000/5000

Pro detekci močových částic jsou v analyzátoru řady UF k dispozici dva měřicí kanály (Core – CR a Surface – SF). SF kanál detekuje částice, které neobsahují nukleovou kyselinu (erythrocyty, krystaly atd.), zatímco CR kanál detekuje částice, které nukleovou kyselinu obsahují. Správná detekce vyžaduje obarvení močových částic pomocí diluentu a reagencie pro fluorescenční značení subcelulárních struktur.

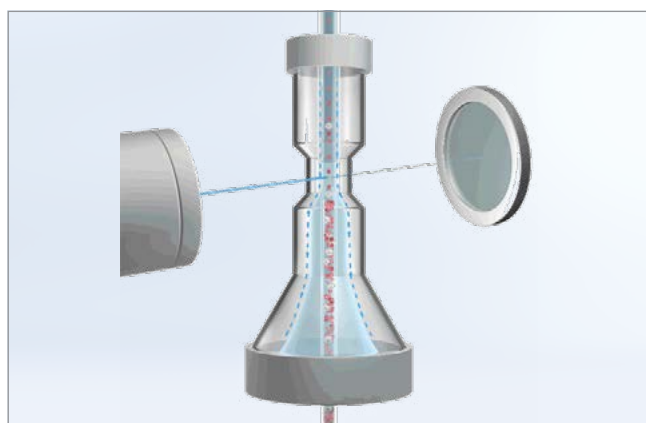
V CR kanálu je membrána leukocytů (obr. 3) a buněčná stěna bakterií perforována diluentem. Tyto malé perforace membrán umožňují, aby fluorescenční barvivo vstoupilo do cytoplazmy a jádra a navázalo se do molekul nukleových kyselin.

V SF kanálu jsou membránové komponenty buněčných částic, např. erythrocytů, obarveny fluorescenčním barvivem, aniž by to narušilo jejich buněčnou integritu (obr. 3).

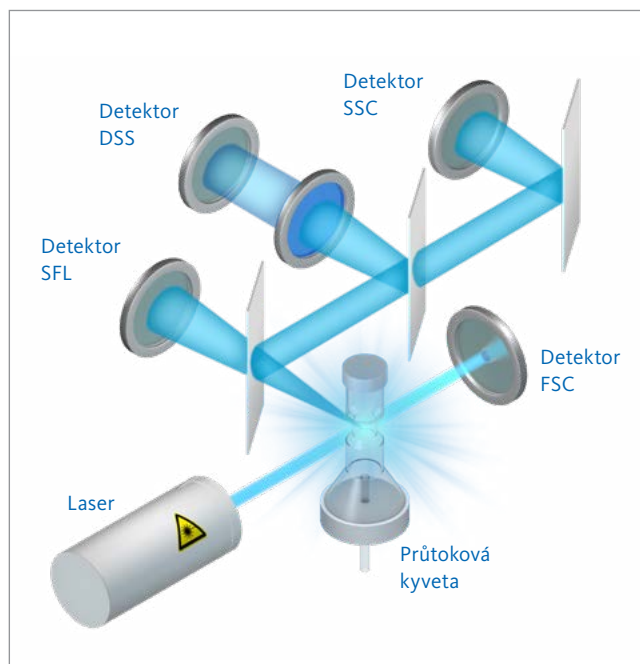
Obarvené částice vstupují do průtokové kyvety, kde pomocí hydrodynamické fokusace dochází k jejich separaci a k určení přesného počtu částic (obr. 4).



Obr. 3 Příklad reakce barvení závislé na obsahu nukleových kyselin v různých kanálech. Horní řada – barvení jaderných elementů, spodní řada – barvení bezjaderných elementů.



Obr. 4 Hydrodynamická fokusace močových částic v průtokové kyvetě analyzátorů řady UF



Obr. 5 Princip fluorescenční průtokové cytometrie analyzátoru řady UF. Laserový paprsek prochází průtokovou kyvetou a je zaostřen na analyzované částice. Fluorescenční světlo je emitováno z excitovaných elektronů fluorescenčních barviv a v závislosti na typu jednotlivých částic je dopadající laserový paprsek charakteristicky rozptýlen. Fotodetektory na základě světelných signálů rozpoznávají jednotlivé částice, a poté je zobrazují ve scattergramech.

Energie laserového paprsku o vlnové délce 488 nm excituje elektrony fluorescenčního barviva navázaného ke strukturám močových částic a zvyšuje jejich energetickou hladinu. Během přechodu do základního energetického stavu jsou emitované fotony detekovány fotodetektory (obr. 5). Na strukturách částic je dopadající světlo rozptýleno a zachyceno několika detektory, čímž se získá informace o velikosti každé buňky (dopředně rozptýlené světlo; FSC), o intracelulární komplexitě (boční rozptýlené světlo; SSC) a obsahu nukleových kyselin (boční fluorescenční světlo; SFL). Krystaly se odlišují od erythrocytů pomocí depolarizačního filtru (depolarizované bočně rozptýlené světlo; DSS).

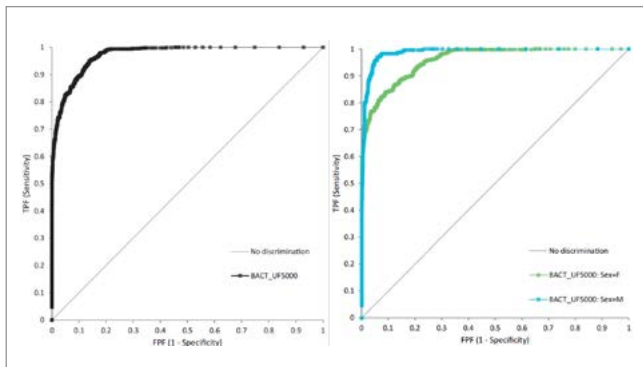
Vylepšený screening UTI

U bakterií jsou kvantitativní i kvalitativní výsledky poskytnuty za méně než minutu. Zahrnují spolehlivý počet bakterií a upozornění na přítomnost grampozitivních či gramnegativních bakterií.

V reprezentativní studii byl diagnostický výkon řady UF pro bakteriální buňky identifikován jako 0,973 (AUC). Po oddělení mužů a žen byla diagnostická výkonnost stanovena na 0,988 pro muže a 0,959 pro ženy (obr. 6; [11]).

Zkoumání různých mezních hodnot odhalilo ≥ 58 bakterií/ μl jako nejcitlivější hodnotu pro vyloučení infekce močových cest se senzitivitou 99,4 % (NPV 99,7 %) a specificitou 78,2 % (PPV 65,4 %) [11]. Nicméně optimální mezní hodnoty musí být stanoveny s ohledem na převládající populaci pacientů.

Vzorky podezřelé na infekci močových cest jsou označeny hláškou „UTI-Info“ na základě počtu bakterií a leukocytů, která indikuje další cílenou diagnostiku.



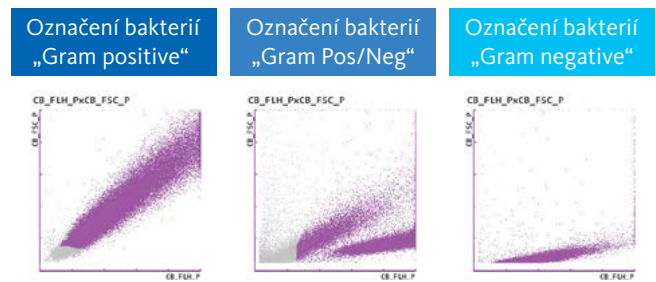
Obr. 6 Přesnost stanovení počtu bakterií na analyzátořech UF ve srovnání s kvantitativní kultivací 2 714 vzorků moče, zahrnující 792 vzorků pozitivních na bakteriurii s bakteriálním růstem $\geq 10^5$ CFU/ml. Převzato z [11].

Odhad typu bakterií

Analyzátoř UF poskytují hláškou „BACT-Info“ další informace o afinitě ke Gramovu barvení pro vzorky pozitivní na bakteriurii.

Na základě distribuce bakterií ve scattergramu jsou suspektní vzorky označeny příslušnými hláškami:

- **Gram Positive?**
Na základě distribuce lze odhadnout, že jsou přítomny grampozitivní bakterie.
- **Gram Negative?**
Na základě distribuce lze odhadnout, že jsou přítomny gramnegativní bakterie.
- **Gram Pos/Neg?**
Na základě distribuce lze odhadnout, že jsou přítomny grampozitivní i gramnegativní bakterie.
- **Unclassified**
Distribuce bakterií ve scattergramu neumožňuje jejich zřetelně rozlišitelnou klasifikaci.



Obr. 7 Odhad přítomnosti grampozitivních a gramnegativních bakterií pomocí fluorescenční průtokové cytometrie na UF-5000

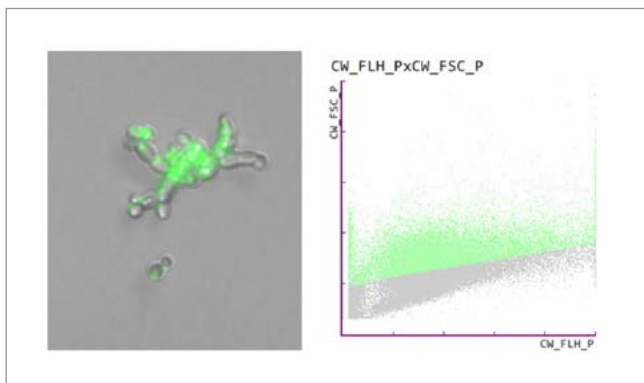
Diferenciace mezi grampozitivními a gramnegativními bakteriemi je založena na složení jejich buněčných stěn. Silná buněčná stěna grampozitivních bakterií omezuje vstup fluorescenčního barviva do cytoplazmy, což má za následek nižší boční fluorescenci. Kromě toho je vyšší množství energie dostupné pro dopředný rozptyl a vede v kombinaci s fotony odraženými od silné buněčné stěny k vyššímu FSC signálu grampozitivních bakterií (obr.7).

Grampozitivní bakterie se detekují se 78% senzitivitou a 96% specificitou, zatímco u gramnegativních bakterií dosahuje senzitivita i specificita 89 %. Tento vysoký stupeň senzitivity a specificity při předkultivačním screeningu infekcí močových cest může umožnit včasné zahájení léčby UTI antibiotiky [12] a následnou cílenější diagnostiku.

Mykotické infekce močových cest

Mykotické infekce u dospělých se často vyskytují u imunokompromitovaných jedinců nebo u jiných komorbidit, jako je např. diabetes. Z tohoto důvodu mykózy představují jen okolo 7 % komplikovaných infekcí močových cest [3]. Infekce močových cest způsobené mykózami se nejčastěji projevují jako infekce dolních močových cest a způsobují klasické symptomy. Mykotické infekce horních cest močových jsou vzácné, způsobované diseminovanou kandidózou, s výjimkou imunokompromitovaných pacientů [13].

Nedávná studie prokázala vysokou specificitu 97,7 % (NPV 98,8 %) a dobrou senzitivitu 89,5 % (PPV 81,0 %) pro kvasinky (YLC, obr. 8) [14], což umožňuje vyloučení mykotické infekce a cílenou diagnostiku k určení správné léčebné strategie [15].



Obr. 8 Kvasinky detekované pomocí fluorescenční mikroskopie (vlevo) a na analyzátořech řady UF zobrazené v příslušném scattergramu (vpravo)

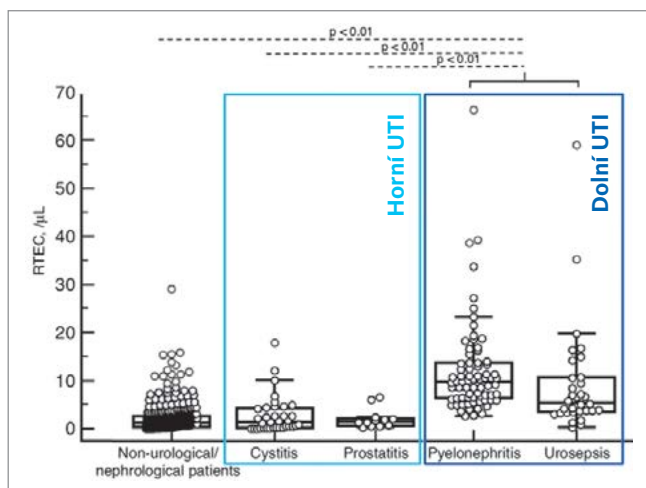
Rozlišení horní a dolní UTI

Přítomnost renálních tubulárních epiteliálních buněk (RTEC) v moči je indikátorem renálního onemocnění nebo tubulárního poškození. Vzhledem k tomu, že RTEC obklopují ledvinné tubuly od proximálního k distálnímu segmentu, představují potenciální diagnostický marker poškození ledvin, i když ostatní parametry nejsou významně patologické [16].

Kvantifikace RTEC u jedinců s potvrzenou infekcí močových cest se jeví jako potenciální ukazatel infekce horních močových cest (obr. 9; [17]).

S diagnostickou přesností 0,923 (AUC) počet RTEC jasně překonává známé markery infekce horních močových cest, jako je α 1-mikroglobulin (0,735) a γ -glutamyltransferáza (0,586).

Potenciální diagnostická hodnota kvantifikace RTEC silně závisí na správné manipulaci se vzorkem a jeho zpracování, protože *in vitro* stabilita RTEC je narušena dobou skladování po více než dvě hodiny, stejně jako teplotou místnosti a kyselým pH moči [17].



Obr. 9 Počet renálních tubulárních epiteliálních buněk (RTEC) mezi pacienty bez urologických/nefrologických obtíží a pacienty s potvrzenou infekcí horních nebo dolních močových cest. Upraveno podle [17].

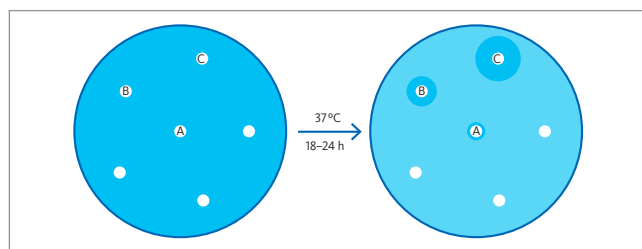
Testování citlivosti na antibiotika na analyzátořech UF

Testování citlivosti na antibiotika pomocí difúzní agarové metody je povinným diagnostickým postupem k identifikaci účinných antibiotik u přetrvávající infekce a k zahájení cílené antimikrobiální terapie a prevenci antimikrobiální rezistence.

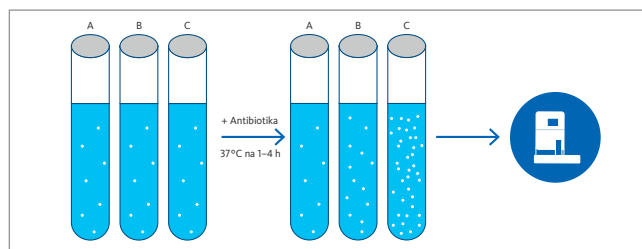
Do agaru s naočkovaným bakteriálním kmenem se umístí papírové disky nasáklé antibiotickými látkami. Během inkubace plotny budou antibiotika radiálně difundovat a inhibovat bakteriální růst v závislosti na jejich antibiotické účinnosti (obr. 10). Tento „zlatý standardní“ agarový difúzní test má vysokou specifitu, ale dlouhý čas odezvy v rozmezí 18–48 hodin [9].

Další publikace popisuje řešení k rychlejšímu rozhodnutí o antibiotické léčbě při testování citlivosti na antibiotika pomocí analyzátořů UF. Alikvoty připravené z masopeptonového bujónu byly jednotlivě doplněny různými antibiotiky a naočkovány bakteriemi pocházejícími ze vzorků pacientů. Po čtyřhodinové inkubační době byla stanovena koncentrace bakterií v různých kulturách na analyzátořů UF. UF-5000 je účinný nástroj pro diferenciaci izolátů *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae* rezistentních na kolistin s citlivostí 83,3 % (PPV = 100 %) a specificitou 100 % (NPV = 91,3 %) (obr. 11; [18]).

Alternativní přístupy kombinují diagnostiku bakteriurie na analyzátořů UF-5000 s následným molekulárním testováním bakteriálních genů způsobujících rezistenci [19] nebo hmotnostní spektrometrií k identifikaci bakterií a mediátorů antibiotické rezistence [20], což umožňuje zavedení cílené antibiotické léčby do šesti hodin.



Obr. 10 Schematické znázornění testování citlivosti na antibiotika agarovou difúzní metodou. Různé průměry inhibiční zóny kolem nasáklých papírových disků koreluje s (A) neúčinnými, (B) středně účinnými a (C) vysoce účinnými antibiotiky.



Obr. 11 Alternativní testování citlivosti na antibiotika na UF-5000 prostřednictvím sledování růstu bakteriálních izolátů v živné půdě doplněné různými antibiotiky. Koncentrace bakterií koreluje s (A) vysoce účinnými, (B) středně účinnými a (C) neúčinnými antibiotiky.

Boj proti antimikrobiální rezistenci cílenou diagnostikou

Schopnost mikroorganismu odolávat účinku antimikrobiální látky je všeobecně známá jako antimikrobiální rezistence, což je dobře známý problém veřejného zdraví 21. století. Antimikrobiální rezistence je jev, který byl popsán již před objevením penicilinu. Po letech rozsáhlého klinického používání antimikrobiálního salvarsanu k léčbě syfilis byla pozorována nižší účinnost léčby a závažnější klinické projevy [21], což ukazuje na antimikrobiální rezistenci.

Iracionální a neindikované používání antimikrobiálních látek v medicíně (např. nevhodné předepisování receptů, samoléčba), ale také plošné použití ve velkochovech a zemědělství v rámci terapie a profylaxe, zvýšilo počet rezistentních druhů mikroorganismů [22].

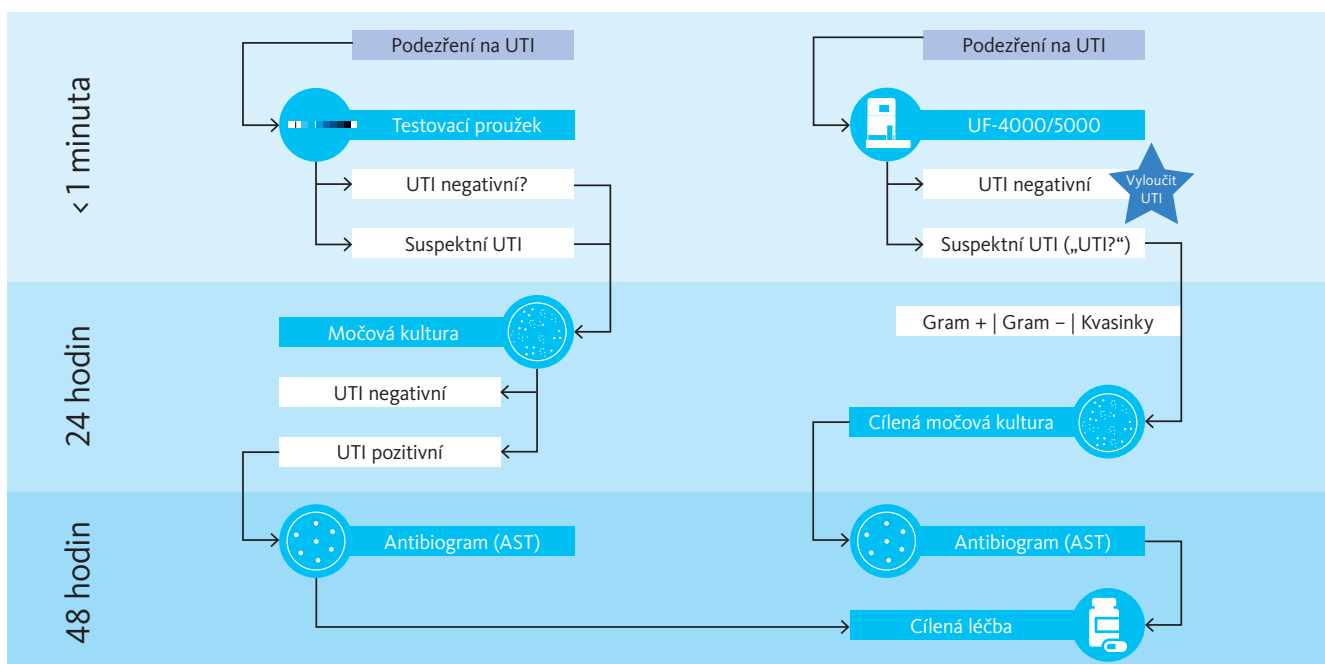
Se zvyšující se antimikrobiální rezistencí a zpomaleným vývojem antimikrobiálních léků je strategie racionálního používání antibiotik nanejvýš důležitá. Bez správných a okamžitých kroků překročí počet úmrtí způsobených antimikrobiální rezistencí do roku 2050 počet úmrtí na nádorová onemocnění [23]. Proto Světová zdravotnická organizace oznámila celosvětovou zdravotní krizi a vydala globální akční plán [24] k boji proti antimikrobiální rezistenci s těmito kroky:

- Zvýšit povědomí o antimikrobiální rezistenci
- Rozšířit znalosti a vědecké důkazy
- Snížit rizika infekce dodržováním hygienických opatření
- Investovat do vývoje nových léků, diagnostiky a vakcinace
- Používat racionálně antimikrobiální látky v humánní a veterinární medicíně

Důležitým faktorem je zde laboratorní analýza, protože jejím cílem je nejen poskytovat informace pro přesnější diagnostiku a podporu klinického rozhodování, ale i přispívat k racionálnějšímu používání antimikrobiálních léčiv.

Shrnutí a závěr

Vzhledem k celkovému počtu podezření na infekce močových cest, u kterých se nakonec prokáže, že jsou negativní, může využití analyzátoru UF urychlit laboratorní diagnostiku vyloučením infekcí močových cest během krátké doby (obr. 12). Inovativní analýza moči založená na průtokové cytometrii zabraňuje nadměrnému předepisování zbytečných antibiotik a místo toho podporuje cílené a racionální používání antimikrobiálních léčiv, čímž přispívá k tolik potřebné strategii indikované antibiotické léčby.



Obr. 12 Přehled pracovního postupu pro diagnostiku infekcí močových cest bez (vlevo) a s automatickou analýzou močových částic pomocí analyzátoru UF (vpravo). Řada analyzátoru UF umožňuje vyloučit UTI za méně než minutu a snižuje diagnostické sledování suspektních případů UTI až o 80 %. U vzorků pozitivních na UTI („UTI?“) umožňuje hláška „BACT Info“ cílenější diagnostiku k identifikaci a typu bakteriální infekce. Vyloučení UTI v rané fázi také pomáhá redukovat empirické předepisování antibiotik a podporuje strategii indikované antibiotické léčby.

Literatura

- [1] **Stamm WE, Norrby SR (2001):** Urinary tract infections: Disease paradigm and challenges. *J Infect Dis* 183 (Suppl. 1) S1–S4.
- [2] **Foxman B (2014):** Urinary Tract Infection Syndromes: Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors and Disease Burden. *Infect Dis Clin North Am* 28(1):1–13.
- [3] **Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M and Hultgren SJ (2015):** Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 13(5):269–284.
- [4] **Lane DR and Takhar SS (2011):** Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection and Pyelonephritis. *Emerg Med Clin North Am* 29(3):539–552.
- [5] **Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E (2010):** The Diagnosis of Urinary Tract Infection – A Systematic Review. *Dtsch Arztebl Int* 107(21):361–367.
- [6] **Fischer V (2019):** Ein Schritt zur schnelleren Urinanalytik. *Xtra* 2:50–52. (article in German)
- [7] **Pujades-Rodriguez M, West RM, Wilcox MH, Sandoe J (2019):** Lower Urinary Tract Infections: Management, Outcomes and Risk Factors for Antibiotic Re-prescription in Primary Care. *E Clinical Medicine* 14:23–31.
- [8] **Wilson ML and Gaido L (2004):** Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis* 38(8):1150–1158.
- [9] **Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M (1966):** Antibiotic susceptibility testing by a standardised single disk method. *Am J Path* 45(4):493–496.
- [10] **Oyaert M and Delanghe JR (2019):** Progress in automated urinalysis. *Ann Lab Med* 39:15–22.
- [11] **De Rosa R, Grosso S, Lorenzi S, Bruschetta G, Camporese A (2018):** Evaluation of the new Sysmex UF-5000 fluorescence flow cytometry analyser for ruling out bacterial urinary tract infection and for prediction of Gram-negative bacteria in urine cultures. *Clinica Chimica Acta* 484:171–178.
- [12] **Juránková J, Babušíková L, Protivínský J (2017):** The importance of diagnosing Gram-negative/Gram-positive bacteria in urine in the pre-culture screening of urinary tract infections in the microbiology laboratory by fluorescence flow cytometry on the UF-4000 urine analyser for early initiation of targeted antibiotic therapy. Poster P2153 presented at ECCMID 2018.
- [13] **Lee SW (2010):** An aspergilloma mistaken for a pelviureteral stone on nonenhanced CT: a fungal bezoar causing ureteral obstruction. *Korean J Urol* 51:216.
- [14] **Enko D, Stelzer I, Boeckl M, Derler B, Schnedl WJ, Anderssohn P, Meinitzer A and Herrmann M (2020):** Comparison of the diagnostic performance of two automated urine sediment analyzers with manual phase-contrast microscopy. *Clin Chem Lab Med* 58(2):268–273.

- [15] **Song D, Lee HJ, Jo SY, Lee SM and Chang CL (2018):** Selection of unnecessary urine culture specimens using Sysmex UF-5000 urine flow cytometer. *Ann Clin Microbiol* 21(4):75–79.
- [16] **Becker GJ, Garigali G, Fogazzi GB (2016):** Advance in urine microscopy. *Am J Kidney Dis* 67:954–964.
- [17] **Oyaert M, Speeckaert M, Boelens J, Delanghe JR (2020):** Renal tubular epithelial cells add value in the diagnosis of upper urinary tract pathology. *Clin Chem Lab Med* 58(4):597–604.
- [18] **Liste I, Cakar A, Sancak B, Hascelik G, Ozkuyumcu (2019):** The rapid detection of colistin resistance by using a fluorescence flow cytometry analyser. Poster 4301 presented on 'ASM Microbe 2019'.
- [19] **Wagner K, Mancini S, Ritter C, Böttger EC, Keller PM (2019):** Evaluation of the AID AmpC Line Probe Assay for Molecular Detection of AmpC-producing Enterobacterales. *J Glob Antimicrob Resist* 19:8–13.
- [20] **Oviaño M, de la Luna Ramírez C, Pedro Barbeyto L, Bou G (2017):** Rapid direct detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in clinical urine samples by MALDI-TOF MS analysis. *J Antimicrobial Chemotherapy* 72(5):1350–1354.
- [21] **Silberstein S (1924):** Zur Frage der salvarsanresistenten Lues. *Arch Derm Syph* 147:116–130. (article in German)
- [22] **Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A (2015):** Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health* 109(7):309–318.
- [23] **Review on Antimicrobial Resistance (2014):** Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
- [24] **World Health Organization (2015):** Global plan on antimicrobial resistance. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/193736>

Volně přístupné Sysmex White Papers s dalšími tématy naleznete na:

www.sysmex-europe.com/whitepapers