

ÜROLOJİDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI | ANTIBIOTICS IN UROLOGY

Komplike Olmayan Üriner Enfeksiyonlarda Antibiyotik Uygulamaları

Antibiotic Applications in Uncomplicated Urinary Tract Infections

Ufuk Öztürk, M. Abdurrahim İmamoğlu

Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Üroloji Kliniği, Ankara

Özet | Abstract

Erişkinlerde görülen akut komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları üriner sistem yapısal ve anatomik bozukluklarının eşlik etmediği, sağlıklı bireylerde görülen enfeksiyonlardır. Sıklıkla kadınlarda görülen bu tablo akut sistit ve piyelonefritin yanı sıra tekrarlayan üriner enfeksiyonları ve asemptomatik bakterüriyi de içerir. Sıklıkla sebep *Escherichia coli*'dir. Bu enfeksiyonların eradikasyonu sırasında temel hedef tedaviye hızlı ve etkili bir yanittir. Akut sistit ve piyelonefrit tedavisine ampirik olarak başlanabilir. Asemptomatik bakterüriünün gebelik varlığı veya invaziv genitoüriner girişimler öncesi tedavi edilmesi önerilirken, rekürren enfeksiyon olgularında tedavinin idrar kültürü ve antibiogram sonucuna yönlendirilmesi uygundur. Hatalı antibiyotik uygulamalarının bakteriel eradikasyonu güçleştireceği ve dirençli bakteri suşlarının gelişimine neden olacağı unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik, piyelonefrit, sistit, üriner enfeksiyon

Acute uncomplicated urinary tract infections in adults are seen in healthy individuals who do not suffer from anatomical or structural abnormalities. This condition is seen mostly in women, and consists of not only acute cystitis and pyelonephritis but also recurrent urinary infections and asymptomatic bacteriuria. *Escherichia coli* is the most common cause. Rapid and effective response to treatment is the main target during eradication. Empirical treatment is recommended for acute cystitis and pyelonephritis. Treatment of asymptomatic bacteriuria is recommended for pregnant women and prior to invasive genitourinary interventions. In the case of recurrent infections, treatment must be redesigned after urine cultures and antibiogram. Incorrect antibiotherapy could cause development of resistant bacteria or prolonged treatment.

Key words: Antibiotic, pyelonephritis, cystitis, urinary infection

Üriner sistem enfeksiyonları anatomik ve fonksiyonel olarak normal üriner sistemde görüldüklerinde komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları (KOÜSE) olarak adlandırılır.(1,2) Erişkinlerde görülen akut komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları çoğunluğunu kadınların oluşturduğu, alta yatan risk faktörlerinin olmadığı sağlıklı bireylerde görülen enfeksiyonlardır. KOÜSE Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 7 milyon doktor vizitine ve yıllık 1 milyar dolardan fazla maliyete neden olmaktadır ve insidansı kişi başına yılda 0.5 - 0.7 olarak bildirilmiştir.(3,4) Kadınların %50'si yaşamı boyunca en az bir kez KOÜSE geçirmektedir.(5) KOÜSE'de tanı ve tedavi basit olmakla birlikte, antibiyotiklerin yanlış doz ve sürede kullanımı, gereksiz profilaksi uygulamaları gibi hatalı yaklaşımlar dirençli mikroorganizmaların gelişimine yol açarak KOÜSE'de tedaviyi zorlaştırmaktadır. Bu makalede KOÜSE kısaca değerlendirildikten sonra, güncel antibiyotik uygulamalarından bahsedilecektir.

Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları: En sık saptanan bakteri, bu grup enfeksiyonların %70-95'inden sorumlu olan, *Enterobacteriaceae* grubundan *Escherichia coli*'dir.(6,7) İkinci en sık rastlanan patojen (%5-10) ise *E. Coli*' den daha nadir görülmesine rağmen, daha agresif en-

feksiyonlara yol açan *Staphylococcus saprophyticus*'dur.(8) Daha az olguda ise neden *Klebsiella* ve *Proteus* gibi Gram negatif, *Streptococcus grup B* ve *nonenterococcal grup D Streptococcus*'lar gibi Gram pozitif bakterilerdir.(9)

Bakteriler üriner sisteme asendan, hematogen ve lenfatik olmak üzere üç yolla ulaşabilmektedir. Üriner enfeksiyonların %95'i üretra aracılığı ile asendan yolla gelişir. (10) Kadınlarda üretra daha kısadır ve bu nedenle seksüel aktivite, kontrasepsiyon için spermid veya diafram kullanılması gibi durumlarda, vajen ve üretral mukozada bakteriyel kolonizasyon artabilir. Böylece, mikroorganizmalar kolaylıkla üretradan mesane ve üst üriner sisteme ulaşabilir. Diğer yandan hamilelikte mesane tonusunda ve üreter peristaltizminde azalma, glikozüri, üriner progesteron ve östrojenlerde artma gibi nedenlerle enfeksiyon riski artar.(11) Menapoz döneminde ise azalan östrojenik aktivite pH değişikliğine ve bakteri kolonizasyonuna zemin hazırlar.(12) Buna karşılık erkeklerde üretranın uzun olması ve prostat salgılarının koruyucu antibakteriyel etkisiyle enfeksiyon gelişme riski daha azdır.(13) Genç erkeklerde idrar yolu enfeksiyonu görülmesi nadir olmasına rağmen, 50 yaşın üzerinde prostat hastalıkları ve yaşlanma ile alt üriner sistemde görülen değişiklikler

riski artırır. Diğer yandan, hematojen yolla yayılım sonucu enfeksiyon görülme oranı %5'ten azdır ve bu olgularda sıklıkla *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp*, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Candida spp* gibi patojenler görülmektedir.(14) Nadir de olsa mikroorganizmaların üreter lenfatikleri aracılığı ile üst üriner sisteme ulaşıp, enfeksiyon meydana getirmeleri de mümkündür.

Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları tanısında öykü, fizik muayene, laboratuvar ve gerekli durumlarda görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır. Öyküde en sık görülen şikayetler idrar yaparken yanma hissi, işeme sıklığında artma ve sıkışma hissidir. Yine vaginal veya üretral akıntının yanı sıra, enfeksiyonu komplike hale getirebilecek faktörlerin sorgulanması önemlidir. Laboratuvar testleri olarak sedimentasyon, kanda lökosit sayımı ve CRP ölçümünden yararlanılır. Üriner sistemin bakteriyel invazyona karşı verdiği yanıt olan piyüri idrar analizi ile (Santrifüj edilen idrar sedimentinde x 40 büyütmede her sahada 5-10 dan fazla lökosit görülmesi) veya lökosit esteraz testi ile gösterilebilir. İdrar analizinde her büyük büyütme alanında en az 5-8 beyaz küre hücresi bulunmasına rağmen, kültürde bakteri saptanmaması steril piyüri olarak adlandırılır ve bu durumda üriner taş hastalığı, prostatit, interstisyel sistit, genitoüriner Tbc ve üriner sistem neoplazileri akla getirilmelidir.(15) Ayrıca idrar kültüründe bakteriüri gösterilebilir. Üriner enfeksiyonların sınıflandırılması ve tedavileri başlığı altında tanı ile ilgili özel durumlara yönelik laboratuvar testlerine ayrıca değinilecektir.

Üriner enfeksiyonların sınıflandırılması

İdrar yolu enfeksiyonları bulunduğu anatomik bölgeye göre kabaca üst üriner (akut, kronik ve subakut piyelonefrit) ve alt üriner sistem enfeksiyonları (sistit, uretrit, akut ve kronik prostatit) şeklinde ayrılabilir. Ancak Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Birliği (IDSA) ve Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) tarafından, hakim olan semptomlar göz önünde bulundurularak yapılan sınıflandırma daha çok kullanılmaktadır.(16,17)

1. Kadınlarda akut nonkomplike sistit
2. Akut nonkomplike piyelonefrit
3. Komplike idrar yolu enfeksiyonu
4. Erkeklerde idrar yolu enfeksiyonu
5. Asemptomatik bakteriüri ve yineleyen idrar yolu enfeksiyonları

Tedavi planlaması da bu alt başlıklar göz önüne alınarak anlatılacaktır.

Tedavi

Kadınlarda akut nonkomplike sistit: Vajinal akıntı ve irritasyon bulguları olmadan üriner depolama semptomları bulunması ve komplike idrar yolu enfeksiyonlarına yol açabilecek faktörlerin bulunmaması ile karakterizedir. İdrar analizinde piyüri veya lökosit esteraz pozitifliği yeterlidir. Ancak atipik semptomlar bulunması, akut piyelonefrit şüphesi veya

kısa süreli tedaviden sonra semptomların geçmemesi veya tekrarlaması durumunda idrar kültürü ve antimikrobiyal duyarlılık testleri uygulanması önerilmektedir.(18,19) Komplike olmamış akut sistit tanısı için $\geq 10^3$ kob/mL'lik koloni sayısı kullanılmaktadır.(20)

Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları tedavisi için ampirik olarak antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Antibiyotik seçiminde etki spektrumu, üriner ekskresyon düzeyi, tolerabilite, istenmeyen etkiler ve maliyet gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Günümüzde komplike olmayan sistitte ampirik tedavi için bir çok ülkede fosfomisin trometamol (3 g tek doz), pivmesilinam (2x400 mg/gün, 3 gün), nitrofurantoin makrokristal (2x100 mg/gün, 5- 7 gün) veya nitrofurantoin (4x50 mg/gün, 5- 7 gün) öncelikle önerilmektedir.(21-23) Trimetoprim (TMP) direnç oranlarının %20'nin altında olduğu toplumlarda trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMZ) (2x160/800 mg/gün, 3 gün) veya TMP (2x200 mg/gün, 5 gün) ampirik tedavide ilk seçenek olarak da önerilebilir ama bu hastalarda enfeksiyon yinelense, dirençli mikroorganizmalar akla getirilmelidir.(24)

Kullanılabilecek alternatif antibiyotikler ise her biri 3 günlük tedavi rejimleri olmak üzere siprofloksasin (2x250 mg/gün), siprofloksasinin uzatılmış salınımlı formülasyonu (500 mg/gün), levofloksasin (250 mg/gün), norfloksasin (2x400 mg/gün) ve ofloksasindir (2x200 mg/gün). Ancak bilinçsiz antibiyotik kullanımı sonucu rezistan E.Coli suşlarının yol açtığı enfeksiyonlar giderek artan bir problemdir.(25) Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerle ilgili kliniği yönlendirecek yeterli çalışma mevcut değildir.(26) Üçüncü kuşak sefalosporinler bir alternatif olabilir ancak beta laktamaz üreten E. Coli suşlarındaki artış kullanımlarını sınırlamaktadır.(27) Aminopenisilinlerin ise dünya genelinde E. Coli'ye yüksek rezistans oranları nedeniyle ampirik tedavide kullanımları uygun değildir. Aminopenisilinlerin beta laktamaz inhibitörleri ile kombinasyonları ise (amoksisilin + klavulanik asit gibi) bir alternatif olabilir ancak kısa süreli tedavide siprofloksasinden üstün değildir ve direnç sorunu bu molekül için de geçerlidir.(28)

Akut nonkomplike piyelonefrit: Böbrek parankiminin bakteriyel bir enfeksiyonudur. Öyküde yan ağrısı, bulantı, kusma, ateş (>38) veya kostovertebral açı hassasiyeti vardır. Beraberinde sistit semptomları da bulunabilir. Akut komplike olmayan piyelonefritte sistit tablosundan farklı olarak lökositöz, sedimentasyon yüksekliği ve CRP pozitifliği bulunur. Ayrıca idrarda piyüriye ilaveten kültürde $\geq 10^4$ kob/mL koloni sayısı beklenmektedir. Başlangıçta taş ve obstrüksiyonu ekarte etmek için ultrasonografi ile üst üriner sistemin değerlendirilmesi yeterlidir. Ancak tedavi başladıktan 72 saat sonra hala ateşi devam eden olgularda, etiyolojiye yönelik olarak daha ileri tetkikler gerekli olabilir.(29)

Akut nonkomplike piyelonefrit tedavisine de ampirik başlanabilir. Ancak ampirik tedaviye başlanılmadan önce kültür antibiyogram çalışılması daha uygun bir yaklaşımdır. Ampirik tedavide, 7-10 günlük florokinolon (siprofloksasin [2x500-750 mg/gün] veya levofloksasin [250-500 mg/gün]) ilk ba-

samak seçenek olarak önerilebilir. Eğer doz artırılırsa tedavi süresi 5 güne (levofloksasin 750 mg/gün) düşürülebilir.(30) Üçüncü kuşak sefalosporinler (sefpodoksım [2x200 mg/gün, 10 gün], seftibuten [400 mg/gün, 10 gün]) bir alternatif olabilir.(31) Ancak bu antibiyotiklerin siprofloksasinle karşılaştırıldığı çalışmalar yetersizdir. Toplumdan topluma değişimle birlikte, yüksek direnç oranları göz önüne alındığında, TMP-SMZ, bu hasta grubunda ampirik tedavide önerilmez. Bununla birlikte kültür antibiyogram ile duyarlı suşlar saptanırsa (2x160/800 mg/gün, 14gün) kullanılabilir. Amoksisilin + klavulanik asit siprofloksasin kadar etkili olmadığı için ampirik olarak önerilmemesine rağmen, kültürde gram pozitif mikroorganizma izole edilirse kullanılabilir (3x0.125-0.5g/gün, 14 gün). Yüksek oranda florokinolon rezistansı veya beta laktamaz üreten E.Coli varlığı bilinen toplumlarda ampirik tedaviye aminoglikozidler (gentamisin 5 mg/kg/gün, amikasin 15 mg/kg/gün) veya karbapenem ile de başlanabilir.(32)

Bulantı, kusma gibi sistemik semptomları ön planda olan, daha ciddi olguların, hastaneye yatırılarak parenteral antibiyotiklerle tedavi edilmesi, düzelme sağlandıktan sonra yukarıda belirtilen oral antibiyotiklerle tedavinin tamamlanması uygun olur. Bu anlamda kullanılacak antibiyotikler arasında sefotaksim (3x2 g/gün), seftriakson (1-2 g/gün), sefepim (2x1-2 g/gün), seftazidim (3x1-2 g/gün), piperasilin-tazobaktam (3 x 2.5-4.5 g/gün), imipenem (3 x 0.5 g/gün), meropenem (3 x 1 g/gün), ertapenem ve doripenem sayılabilir (33-37).

Tedavi sonrası asemptomatik hastalarda daha ileri tetkik gerekmemekte ancak tedavi başladıktan sonra 3 gün içinde semptomatik düzelme olmayan veya 2 hafta sonra tekrarlayan piyelonefrit olgularında daha ileri tetkiklerle etiyolojiye yönelik araştırma yapılmalıdır.(5, 29)

Komplike idrar yolu enfeksiyonu: Bu konu ayrı bir bölüm olarak ele alınacağı için burada bahsedilmeyecektir.

Erkeklerde idrar yolu enfeksiyonu: Erkeklerde yenidoğan dönemi, çocukluk dönemi ve 50 yaştan sonra görülen üriner enfeksiyonların çoğu yapısal anomali, enstrümentasyon veya obstrüksiyon ile ilgili olup, komplike üriner sistem enfeksiyonu olarak kabul edilmektedir. Sağlıklı, 15-50 yaş arasındaki erkeklerde komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu nadiren görülmekte, bu olgularda infekte cinsel partnerle ilişki, anal ilişki ve sünnet olmama gibi faktörler predispozisyon oluşturmaktadır.(38) Semptomlar kadınlardakine benzer olup tedaviye ancak ilk idrar örneğinden veya üretral Gram boyama ile üretrit ekarte edildikten sonra başlanılmalıdır. Etiyolojik spektrum da benzer olup yapılan bir çalışmada olguların %93'ünde E.coli izole edilmiştir. (39) Tedavide doku penetrasyonu iyi olmayan nitrofurantoin dışında, benzer antibiyotikler önerilebilir. Diğer yandan, erkeklerde üriner enfeksiyonu komplike hale getirebilecek faktörlerin bulunması ihtimali daha yüksek olduğu için, kadınlardakinden farklı olarak, tedavi süresi en az 7 gün olmalıdır.(40) Özellikle ateş, tekrarlayan enfeksiyon ve piyelonefrit varlığında enfeksiyonu komplike hale getirebilecek

faktörler açısından hasta değerlendirilmeli ve bu durumda tedavi daha uzun süreli olmalıdır. Yüksek ateşle seyreden olgularda prostatla ilgili infeksiyöz patolojiler de akılda tutulmalıdır.(41)

Asemptomatik bakteriüri ve yineleyen idrar yolu enfeksiyonları: Asemptomatik bakteriüri, üriner enfeksiyon semptom ve bulguları olmayan kadınlarda idrar örneğinde $\geq 10^5$ kob/mL, erkeklerde $\geq 10^3$ kob/mL bakteri bulunmasıdır. (42, 43) Tarama ve tedavi sadece hamile kadınlarda ve mucozal kanama riski olan genitoüriner invaziv girişim yapılacak hastalarda önerilmektedir.(44)

Rekürren idrar yolu enfeksiyonu tanımı ile son 12 aylık dönemde üç veya daha fazla veya son 6 aylık süreçte iki veya daha fazla üriner sistem enfeksiyonu kastedilmektedir. Rekürren idrar yolu enfeksiyonu gelişimi için başlıca risk faktörleri seksüel ilişki sıklığı, spermisid kullanımı, erken yaşta üriner sistem enfeksiyon gelişimi ve pozitif aile hikayesi olarak bilinmektedir.(45) Üriner enfeksiyon geçiren kadınların %20-30'unda tekrarlayan KOÜSE gelişmektedir.(46) Rekürren idrar yolu enfeksiyonu olguları mutlaka idrar kültürü ile değerlendirilmelidir.

Tekrarlayan KOÜSE'yi önlemenin en iyi yolu antibiyotik profilaksisidir. Bu amaçla TMP (100 mg/gün, tek doz) veya TMP-SMZ (40/200 mg/gün, tek doz veya 40/200 mg/gün, haftada 3 kez), nitrofurantoin (50 mg/gün, tek doz), fosfomisin trometamol (3 g/gün, 10 gün süreyle, tek doz) uygulanabilir.(47- 49)

Profilaktik alternatif yöntemler arasında immünoterapi, asidifikasyon, cranberry (bataklık kızılcığı) özsuyu kullanımı gibi uygulamalar bulunmasına rağmen, bu tedavi rejimlerini rutin olarak önermek için yeterli veri yoktur.(50-52)

Gebelik ve KOÜSE: Gebelik döneminde asemptomatik bakteriüri ve sistit tedavisi için tek doz fosfomisin yanısıra, her biri 3-5 gün sürecek şekilde nitrofurantoin (2x100 mg/gün), amoksisilin (3x500 mg/gün), amoksisilin-klavonat (2x500 mg/gün), sefalekssin (3x500 mg/gün) ve TMP-SMZ (2x160/800 mg/gün) kullanılabilir. (53) Ancak glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde nitrofurantoin, gebeliğin ilk üç ayında TMP, son üç ayında ise SMZ kullanımı kontrendikedir. Gözlem, hidrasyon ve parenteral antibiyotik tedavisi amacıyla, piyelonefritli gebelerin hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi daha uygundur. Bu olguların tedavisinde, seftriakson (1x1-2 g/gün IV veya IM), aztreonam (2-3x1 g/gün IV), piperasilin-tazobaktam (4x3.375-4.5 g/gün IV), sefepim (2x1 g/gün IV), imipenem (4x500 mg/gün IV), ampisilin (4x2 g/gün iv), gentamisin (üç bölünmüş olarak toplam 3-5 mg/kg/gün, üç eşit doza bölünerek, IV) parenteral yolla kullanılmak üzere önerilmektedir.(53, 54)

Postmenapozal dönemde KOÜSE: Akut sistit ve piyelonefrit tedavisi premenapozal kadınlardakine benzer olup, bu dönemde asemptomatik bakteriürininin tedavi edilmesi gerekmez. Enfeksiyonu komplike hale getirebilecek faktörler varlığında genç kadınlarda olduğu gibi profilaksi uygulanabilir.(55) Menapoz döneminde rutin östrojen kullanımının

KOÜSE'i önlediğini iddia edenler olduğu gibi, aksini savunan yazarlar da mevcuttur.(56, 57)

Çocuklarda Üriner İnfeksiyonlar: Yaşamın ilk üç ayında erkek, sonraki dönemde ise kız çocuklarında sıktır. Üç yaşından küçük erkek çocuklarda sebebi bilinmeyen ateşin en sık nedenidir. Okul öncesi erkek çocuklarda kongenital anomalilerle ilişkili olabilir. Kız çocuklarda iki, erkek çocuklarda ise ilk üriner enfeksiyondan sonra etiyojolojiye yönelik olarak üriner sistem değerlendirilmelidir. Diğer yandan, belirti ve bulgular yaş grubuna bağlı olarak değişebilir. İki yaşından önce bulanti, kusma ve ateş gibi nonspesifik belirtiler ön planda iken, daha büyük çocuklar spesifik üriner semptomlarla karşımıza çıkar. Ayrıca enfeksiyona zemin hazırlayan veziköüretal reflü, obstrüksiyon ve işeme bozuklukları gibi patolojiler mevcutsa, uygun şekilde takip ve tedavi edilmelidir.(29)

Hafif seyreden olgular oral sefalosporin, TMP veya amoksisilin-klavunat ile tedavi edilebilir.(58, 59) Yüksek ateş (≥ 39 °C), dehidratasyon ve ısrarcı kusmalar varlığı enfeksiyonun daha ağır seyrettiğini gösterir. Bu olgularda tedaviye parenteral sefalosporinler ile başlanıp, idrar kültürü ve antibiyogram sonucuna göre pozisyon alınması uygun olur. Sefalosporin alerjisi varlığında aztreonam ya da gentamisin kullanılabilir.(60)

Sonuç

Toplumda halen yaygın bir sağlık sorunu olan ve kadınlarda sık görülen komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında, en sık görülen üropatojen *Escherichia coli*'dir. Klinik olarak semptomatik ancak vaginal akıntı ve irritasyon bulguları yoksa akut sistit ve piyelonefrit tedavisi için doğrudan ampirik tedaviye başlanabilir. Bu amaçla ilk seçenek olarak, akut sistit'te kısa süreli fosfomisin trometamol, pivmesilinam ve nitrofurantoin, akut piyelonefrit'te ise 7-10 günlük florokinolon önerilir. Ancak şiddetli piyelonefrit olgularının hastaneye yatırılarak beta laktam grubu antibiyotiklerle tedavi edilmesi daha uygundur. Asemptomatik bakterüri sadece gebelik veya genitoüriner bir girişim yapılması söz konusu ise tedavi edilmelidir. Rekürren idrar yolu enfeksiyonu olgularının mutlaka idrar kültürü ve antibiyogram ile değerlendirilmesi gerekir. Erkeklerdeki KOÜSE tedavisi ise en az 7 gün sürdürülmeli ve bu hastalarda komplike üriner sistem enfeksiyonu gelişimine yol açabilecek faktörlerin bulunma ihtimali akılda tutulmalıdır. KOÜSE tedavisinde yanlış antibiyotik uygulamalarının, antimikrobiyal direnç gelişimine, tedavinin uzamasına ve maliyet artışına neden olacağı unutulmamalıdır.

Kaynaklar

- Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. J Antimicrob Chemother 2000;46:1-7.
- Cohn E, Schaeffer A. Urinary tract infections in adults. Sci World J 2004;4:76-88.
- Bacheller CD, Bernstein JM. Urinary tract infections. Med Clin North Am 1997;81:719-30.
- Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton QE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Engl J Med 1996;335:468-74.
- Kunin MC. State of the art clinical article, urinary tract infections in females. Clinical Infectious Diseases 1994;18:1-12.
- Nielubowicz GR, Mobley HL. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. Nat Rev Urol 2010;7:430-41.
- Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum [beta]-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. Curr Opin Infect Dis 2010;23:320-6.
- Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. Eur Urol 2008;54:1164-75.
- Chakupurakal R, Ahmed M, Sobithadevi DN, Chinnappan S, Reynolds T. Urinary tract pathogens and resistance pattern. J Clin Pathol 2010;63:652-4.
- Grabe M, Bjerklund TE, Botto H, Çek M, Naber KG, Tekne P, et al. EAU guidelines on Urological Infections: European Association of Urology 2010 p 7-8.
- Sharma P, Thapa L. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective study. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007;47:313-5.
- Hillard T. The postmenopausal bladder. Menopause Int. 2010;16:74-80.
- Tenke P, Kovacs B, Bjerklund Johansen TE, Matsumoto T, Tambyah PA, Naber KG. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2008;31:S68-78.
- Abarbanel J, Engelstein D, Lask D, Livne PM. Urinary tract infection in men younger than 45 years of age: is there a need for urologic investigation? Urology 2003;62:27-9.
- Dieter RS. Sterile pyuria: a differential diagnosis. Compr Ther 2000;26:150-2.
- Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis 1992;15:S216-27.
- Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. With modifications by a European Working Party (Norrby SR). General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of UTI. Taufkirchen, Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1993;294-310.
- Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. Infect Dis Clin North Am 2003;17:227-41.
- Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med 2003;349:259-66.
- Kunin C. Urinary tract infections. In: Detection, prevention and management. 5th edition, Philadelphia: Lea & Febiger, 1997.
- Lecomte F, Allaert FA. Single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2048 patients. Giorn It Ost Gin 1997;19:399-404.
- Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. J Antimicrob Chemother 2000 Sep;46 Suppl 1:35-9; discussion 63-5.
- Gupta, K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. Arch Intern Med 2007;167:2207-12.

24. Henning C, Bengtsson L. Treatment of acute urinary disorders. Simple tests and questions make the diagnosis and therapeutic choices easier. *Lakartidningen* 1997;94:2387-90.
25. Rafalsky V, Andreeva I, Rjabkova E. Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19;3:CD003597.
26. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. An update on uncomplicated urinary tract infections in women. *Curr Opin Urol* 2009;19;368-74.
27. Kavatha D, Giamarellou H, Alexiou Z, Vlachogiannis N, Pentea S, Gozadinos T et al. Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47;897-900.
28. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005;293;949-55.
29. Sobel DJ, Kaye D. Urinary tract infection in Gerald D. Mandell, John E Bennett, Raphael Dolin (Eds), Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005:66;875-905.
30. Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology* 2008;71;17-22.
31. Naber KG, Schoenwald S, Hauke W. [Cefpodoxime proxetil in patients with acute uncomplicated pyelonephritis. International, prospective, randomized comparative study versus ciprofloxacin in general practice.] *Chemotherapie Journal* 2001;10;29-34.
32. Keam SJ. Doripenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2008;68;2021-57.
33. Bazan JA, Martin SI, Kaye KM. Newer beta-lactam antibiotics: doripenem, ceftobiprole, ceftaroline, and cefepime. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23;983-96.
34. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* 2000;283;1583-90.
35. Cronberg S, Banke S, Bergman B, Boman H, Eilard T, Elbel E, et al. Fewer bacterial relapses after oral treatment with norfloxacin than with ceftibuten in acute pyelonephritis initially treated with intravenous cefuroxime. *Scand J Infect Dis* 2001;33;339-43.
36. Wells WG, Woods GL, Jiang Q, Gesser RM. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by an appropriate oral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004;53 Suppl 2:ii;67-74.
37. Naber KG, Savov O, Salmen HC. Piperacillin 2 g/tazobactam 0.5 g is as effective as imipenem 0.5 g/cilastatin 0.5 g for the treatment of acute uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19;95-103.
38. Stamm WE. Urinary tract infections in young men. In: Bergan T (ed). *Urinary tract infections*. Basel: Karger, 1997. p. 46-7.
39. Krieger JN, Ross SO, Simonsen JM. Urinary tract infections in healthy university men. *J Urol* 1993;149;1046-8.
40. Naber KG. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. *J Antimicrob Chemother* 2000;46 Suppl 1;23-7.
41. Lipsky BA. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med* 1989;110;138-50.
42. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40;643-54.
43. Gleckman R, Esposito A, Crowley M, Natsios GA. Reliability of a single urine culture in establishing diagnosis of asymptomatic bacteriuria in adult males. *J Clin Microbiol* 1979;9;596-7.
44. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18;CD000490.
45. Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, Li SS, Stapleton AE, Zhao LP, et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol* 2010;184;564-9.
46. Catherine D, Bacheller B, Beinsten MJ. Urinary tract infections. *Med Clin N Am* 1997;81;719-30.
47. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung* 2005;55;420-7.
48. Gower PE. The use of small doses of cephalexin (125 mg) in the management of recurrent urinary tract infection in women. *J Antimicrob Chemother* 1975;1;93-8.
49. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. A comparative trial of low dose cefaclor and macrocrystalline nitrofurantoin in the prevention of recurrent urinary tract infection. *Infection* 1995;23;98-102.
50. Lenk VS, Dorsch B. [Vaccinations in recurrent urinary tract infections--an observation study relating to health economy] *Aktuelle Urol* 2009;40;360-5
51. Ditscheid B, Fünfstück R, Busch M, Schubert R, Gerth J, Jahreis G. Effect of L-methionine supplementation on plasma homocysteine and other free amino acids: a placebo-controlled double-blind cross-over study. *Eur J Clin Nutr* 2005;59;768-75.
52. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;23;CD001321.
53. Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3);CD002256.
54. Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, Millar LK, Hendershott CM, Debuque L et al. A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;92;249-53.
55. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ* 2004;170;469-73.
56. Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, Agarwal SK, Hulley S, Foxman B. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group. Urinary tract infections in postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors. *Obstet Gynecol* 2001;98;1045-52.
57. Kirkengen AL, Andersen P, Gjersøe E, Johannessen GR, Johnsen N, Bodd E. Oestriol in the prophylactic treatment of

- recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Scand J Prim Health Care* 1992;10;139-42.
58. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD003966. Review.
59. Tran D, Muchant DG, Aronoff SC. Short-course versus conventional length antimicrobial therapy for uncomplicated lower urinary tract infections in children: a meta-analysis of 1279 patients. *J Pediatr* 2001;139;93-9.
60. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) (ed). [Textbook for infections in children and adolescents.] 4th edn. Futuramed: Munich, 2003. p. 148-57.