

IOANA MĂTĂCUȚĂ-BOGDAN ^{1,2}

PARTICULARITĂȚI ALE INFECȚIEI DE TRACT URINAR LA COPIII CU FACTORI FAVORIZANȚI LOCALI

¹Universitatea "Lucian Blaga", Facultatea de Medicină, Sibiu, România

²Spitalul Clinic de Pediatrie din Sibiu,
Centrul de Cercetări și Telemedicină în Bolile Neurologice la copil

SUMMARY

Key words: urinary tract infection, local risk factors

Introduction. Urinary tract infection is a major cause of morbidity and mortality in pediatric population. The association of risk factors sheds new light on its etiology, epidemiology, diagnosis and therapy, but also on the monitoring.

The material and scientific methods used are those of reviewing data from the literature on current data, controversies, discrepancies and peculiarities related to urinary tract infection in children with local risk factors. The epidemiological aspects are highlighted as well as the characteristics of the urinary tract infection associated with different risk factors.

The results focus on those elements of novelty in terms of identification, monitoring, therapy and prophylaxis of these infections, with implications for current practice.

Conclusions. Urinary tract infection in children with local risk factors is characterized by particularities regarding etiology, evolution, treatment and prognosis. The study outlines the indications for antibiotic prophylaxis, respectively the cases in which there is evidence that the benefits are maximum.

REZUMAT

Cuvinte-cheie: infecție de tract urinar, factori de risc locali

Introducere. Infecția de tract urinar este o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în populația pediatrică. Asocierea factorilor de risc aruncă o nouă lumină în ceea ce privește etiologia, epidemiologia, diagnosticul și terapia acesteia, dar și asupra modalităților de monitorizare.

Materialul și metodele științifice folosite, sunt acelea de trecere în revistă a datelor din literatură privind datele actuale, controversate, discordanțele și particularitățile referitoare la infecția de tract urinar la copilul care prezintă factori de risc locali. Sunt evidențiate aspectele epidemiologice, dar și caracteristicile infecției de tract urinar în funcție de diferiți factori de risc identificați.

Rezultatele sunt centrate pe acele elemente de noutate în ceea ce privește identificarea, monitorizarea, terapia și profilaxia acestor infecții, cu implicații în practica curentă.

Concluzii. Infecția de tract urinar la copiii cu factori de risc locali se însoțește de particularități etiologice, de evoluție, tratament și prognostic. Din studiul acestor factori se conturează indicațiile pentru profilaxia antibiotică, respective cazurile în care există dovezi că beneficiile sunt maxime.

Introducere. Infecția de tract urinar este una dintre cele mai frecvente infecții atât în rândul adulților cât și al copiilor. Între bolile infecțioase pediatrice aceasta ocupă un loc fruntaș, fiind o cauză importantă pentru prezentarea la medic și spitalizare.

Se estimează ca 50% dintre femei vor experimenta un episod de infecție de tract urinar pe parcursul vieții, că 150 de milioane de persoane se confruntă cu această patologie în fiecare an și că prevalența infecțiilor de tract

urinar asociate asistenței medicale se situează între 1,4% și 5,1%, majoritatea fiind asociate cateterizării tractului urinar. [20, 30]

Pentru populația pediatrică există câteva repere temporale care pot sistematiza importanța problemei:

- În decursul primului an de viață 0,7% dintre fete și 2,7% dintre băieți necircumciți și vor suferi de infecție de tract urinar; [16]
- În primele 6 luni de viață prevalența este mai mare

pentru băieți, iar după perioada de sugar aceasta devine mai mare pentru sexul feminin;[12,16,24]

- Până la vârsta de 7 ani 7,8% dintre fete și 1,7% dintre băieți vor fi avut cel puțin un episod de infecție de tract urinar;[16]
- 11,3% dintre fete și de 4 ori mai puțini băieți vor avea un astfel de episod până la vârsta de 16 ani;[16]
- până la 7% dintre copii se vor confrunta cu un episod de infecție de tract urinar până la vârsta de 19 ani;[17]
- rata de recurență sesituează la valori cuprinse între 30% și 50%[16], și 30% dintre copii vor avea o primă recurență la 6-12 luni de la infecția inițială. [24]

Vulnerabilitatea în fața acestor infecții este diferită pentru diferite categorii de copii și se poate corela cu vârsta, genul, rasa, apartenența etnică, antecedentele familiale sau prezența factorilor de risc locali și generali. Localizarea infecțiilor, numărul acestora, tipul de germeni care le determină, precum și sensibilitatea acestora la antibioticele utilizate sunt în măsură să condiționeze consecințele pe termen scurt și lung ale acestora.

Clasificarea infecției de tract urinar. Pentru clasificarea infecției de tract urinar sunt utilizați mai mulți parametri, respectiv: sediul și severitatea acesteia, numărul de episoade, simptome și complicații. Dintre aceștia, severitatea este cel mai important factor. [11,24]

În funcție de *sediul* acesteia, infecția de tract urinar poate avea localizare joasă – cistita, caracterizată prin inflamație la nivelul mucoasei vezicii urinare și respectiv înaltă- pielonefrita care presupune infecție piogenică a pelvisului și parenchimului renal.[3,11, 24]

Raportat la *severitate*, infecția de tract urinar poate fi ușoară, adesea posibil a fi tratată în ambulatoriu sau severă, necesitând spitalizare. După numărul episoadelor infecțioase, infecțiile urinare se împart în:

- Infecție urinară – prim episod care se poate constitui în primul semn al unei anomalii anatomice subjacente, așa dar evaluarea anatomică este considerată necesară încă din această etapă;
- Infecție urinară recurentă – care poate fi dihotomizată în infecție urinară curentă nerezolvată, persistentă sau reinfecție. Infecția nerezolvată presupune că terapia antimicrobiană administrată este inadecvată pentru eradicarea infecției. Persistența infecției este datorată repopulării tractului urinar cu aceeași tulpină bacteriană, iar reinfecția presupune identificarea unei noi tulpini bacteriene.[11,24]

Clasificarea bazată pe *simptome* se referă la bacteriuria asimptomatică și la infecția simptomatică a tractului urinar, iar ce bazată pe prezența *complicațiilor* împarte infecțiile urinare în complicate și necomplicate. [3,11, 24]

Infecția de tract urinar și factorii de risc. Factorii de risc sunt acei factori care predispun la infecția de tract urinar pot fi împărțiți în factori de risc care țin de agentul causal sau de gazdă, respectiv factori de risc generali și factori de risc locali. Aceștia sunt sistematizați în tabelul următor:

[8,11,13,16,21]

Tabelul 1.

Factorii de risc ai infecției de tract urinar la copil

Factori de risc locali pentru infecția de tract urinar la copil	Factori de risc generali asociați infecției de tract urinar la copil
Anomalii congenitale ale rinichiului și tractului urinar	Alterarea factorilor de protecție generală
Alterarea poziției, numărului și mărimea rinichilor	Imunodeficiențe congenitale - suda dobândite - SIDA, malignități, terapie imunosupresoare
Anomalii obstructive ale tractului urinar: fimoza, stenoza meatusului urinar, fuziunea labială, valve uretrale posterioare, stricturi uretrale, ureterocel, obstrucție la nivelul joncțiunii uretero-vezicale sau uretero-pelvice	Cauze metabolice - diabet zaharat, uremie, guta, nefrocalcinoză, acidoză tubulară renală, oxaloza
Anomalii non-obstructive ale tractului urinar	Factori comportamentali
Leziunile displazice renale, inclusiv cele chistice	
Rinichiul polichistic cu transmitere autosomal dominantă sarecesivă	
Nefroftizia juvenilă	
Tulburări funcționale - disfuncții micționale, vezică neurogenă, reflux vezico-ureteral, vezică urinară hiperactivă	
Litiază renală	
Masele compresive extrinseci	
Corp străini	
Manevre invazive - cateterizarea	

Anomaliile congenitale ale rinichiului și tractului urinar reprezintă un grup de afecțiuni extrem de relevante pentru practica clinică datorită prevalenței crescute și consecințelor importante precum boala cronică renală. Acestea au ca substrat o tulburare a morfogenezei sistemului urinar care presupune afectarea rinichiului și/sau a tractului urinar. [21] La 30% dintre copii cu anomalii ale tractului urinar, infecția de tract urinar reprezintă primul semn evocator pentru aceste anomalii. [24]

Obstrucțiile anatomice obstructive determină stază urinară și favorizează colonizarea și infectarea tractului urinar. [16] Asocierea dintr-un episod de infecție se soldează cu evoluția spre distrucție rapidă a parenchimului renal. [13] Aceste afecțiuni sunt detectate cel mai adesea antepartum prin ultrasonografie și reprezintă circa o treime dintre toate anomaliile decelate ecografic în perioada prenatală, unele dintre acestea fiind cele mai frecvent malformații detectate la om. [21] Prezența acestora reprezintă un important factor de risc atât în ceea ce privește infecțiile urinare, dar și evoluția ulterioară spre complicații.

Incidența infecțiilor urinare febrile este crescută la ambele genuri în primul an de viață, dar cu frecvență mai mare la băieți în perioada neonatală, concordant cu frecvența mai crescută a anomaliilor urinare la această categorie. Dilatația tractului urinar se asociază cu un risc mai mare de dezvoltare a pielonefrită în primul an de

viață. [2]

Etiologia infecției urinare este dominată de *E. coli*, însă la această categorie de pacienți frecvența acestui agent etiologic este mai redusă comparativ cu populația generală. [2] Identificarea altor agenți etiologici decât *E. coli* ca responsabili de infecția de tract urinar la copilul de sub 3 ani, trebuie urmată prompt de investigații imagistice pentru a identifica o eventuală anomalie congenitală a rinichiului sau tractului urinar. [21] Asocierea celor două entități – cea obstructivă cu cea infecțioasă are efect aditiv în ceea ce privește riscul crescut și permanent de evoluție spre afectare renală permanentă, cu atât mai mare dacă antibioterapia este inițiată tardiv, iar factorul obstructiv nu este îndepărtat. [21]

Aceste anomalii reprezintă cea mai frecventă cauză de boală renală cronică terminală, studiile alocand acestora o contribuție variabilă, cu procente între 65% și 75%. [21]

În ceea ce privește măsurile profilactice, administrarea antibioterapiei la copii cu hidronefroza congenitală de grad redus nu determină reducerea ratei infecțiilor, însă reducerea este semnificativă pentru hidronefroza de grad III și IV. [21,29] Dacă, însă, hidronefroza congenitală este asociată cu reflux vezico-ureteral atunci antibioterapia profilactică este nu doar indicată, dar determină și reducerea episoadelor febrile de infecție de tract urinar. [7]

Obstrucțiile la nivelul joncțiunii uretero-pelvice și megaureterul obstructiv pot fi însoțite de infecție de tract urinar, frecvența de apariție la copiii care nu beneficiază de antibioprofilaxie ajungând până la 35% conform anumitor rapoarte. [22]

Refluxul vezico-ureteral reprezintă cea mai frecventă anomalie urologică la copii și se constituie în factor favorizant pentru infecția de tract urinar, la aceasta concurând două mecanisme principale, respectiv ascensiunea bacteriilor de-a lungul tractului urinar și creșterea volumului rezidual. [16] În mod normal există mecanisme care se opun refluxului urinar la nivel ureteral, respectiv: traiectul oblic intramural al ureterelor și traiectul submucos al ureterelor înainte de deschiderea în vezică urinară. [13]

Copiii cu reflux vezico-ureteral sunt la risc de 2 ori mai mare de recurență a infecțiilor urinare comparativ cu cei fără reflux. [15] La acești copii refluxul nu este implicat în producerea inițială a infecției, însă favorizează mișcarea ascendentă a germenilor în condițiile acumulării de urină și returnarea acestora cu ocazia micțiunii, ceea ce sodează cu o golire incompletă a vezicii urinare și apariția în timp a dilatării progresive a tractului urinar cu apariția megavezicii și a megaureterului. [13] Studii recente au comparat copiii cu reflux vezico-ureteral și infecție de tract urinar recurentă cu cei fără infecție asociată și a demonstrat că apariția precoce, în primul an de viață a infecției urinare se asociază cu un risc mai mare de recurență ulterioară. De asemenea, cu cât gradul refluxului este mai mare, acesta este bilateral sau infecția are etiologie non-*E. coli* cu atât mai mare va fi riscul mai mare de recurență. [12] La copiii cu reflux

vezico-ureteral și episoade multiple de infecție de tract urinar care nu au beneficiat de evaluare inițială pentru reflux, este adesea dificil de precizat dacă care fluxul este cauza sau consecința infecțiilor urinare. [13]

Cunoașterea acestor aspecte este importantă atât pentru decizia terapeutică cât și pentru cea de a iniția profilaxia infecțiilor urinare la acești pacienți. Studiile atestă că doar pacienții cu reflux vezico-ureteral de grad III sau IV au beneficii reale de pe urma administrării antibioterapiei profilactice, traduse prin scăderea cistitelor renale. [2,12]

Disfuncția vezicii urinare și a intestinelor (BBD) este o entitate pediatrică frecventă, reprezentând până la 40% din consulturile de urologie pediatrică, dar probabil subdiagnosticată. Termenul descrie o multitudine de simptome urinare inferioare, însoțite de manifestări intestinale de tip constipație și / sau encoprezis. Această entitate se poate asocia cu reflux vezico-ureteral, dar și infecții recurente ale tractului urinar, generatoare de cistite renale și insuficiență renală. Sub această simptomatologie sunt incluse mai multe variante, precum: vezică urinară hiperactivă (OAB) și vezică hipoactivă. [4] Ce mai mare frecvență se înregistrează la vârsta școlară, cu valori diferite raportate în literatură, între 15% și 80%. [13]

Studiile actuale au demonstrat că disfuncția vezicii urinare asociată cu reflux vezico-ureteral este factor de risc important pentru infecția de tract urinar, iar antibioprofilaxia aduce beneficii, reducând numărul episoadelor infecțioase. [15] Toate acestea disfuncții au un risc relativ egal de a se solda cu reflux vezico-ureteral secundar. [10]

Vezică neurogenă se constituie în factor favorizant pentru infecția de tract urinar prin două mecanisme complexe – disnergia sfincterului vesical și reziduul vezical crescut, la care în anumite cazuri se adaugă și cisteterizarea evacuatorie a vezicii. [13]

Prezența *fimozei* ca factor obstructiv și favorizant pentru infecția de tract urinar, dar mai ales efectuarea *circumciziei* stârnete încă multe controverse, deși Academia Americană de Pediatrie a concluzionat că "beneficiile circumciziei depășesc riscurile". [5,19,28] Studiile sunt concordante în ceea ce privește efectul protector al circumciziei față de infecția tractului urinar, dărsunt multe alte beneficii citate în literatura de specialitate, respectiv reducerea transmiterii infecției HIV, herpesice sau a sifilisului, precum și reducerea riscului de a dezvolta cancer penian. [23] Meta-analiză relativ recentă (2013, 2017) care au inclus un număr mare de copii au concluzionat că beneficiul circumciziei în ceea ce privește infecția de tract urinar este unul pe termen lung, și care fuzulefectuării acesteia este o amenințare publică. Pentru a realiza însă recomandările, mai trebuie efectuate studii, iar acestere recomandări trebuie adaptate la realitățile sociale, religioase și de igienă din diferite regiuni. [5,6,19]

Particularități etiologice în infecțiile urinare

asociate cu factori de risc locali. Studii anterioare au atestat că factorii de risc generali precum și spitalizările cu minimum 3 luni anterior apariției simptomelor de infecție urinară sunt factori de risc independenți pentru infecția cu germeni secretori de betalactamază cu spectru extins (ESBL). Cei mai frecvent identificați germeni aparținând acestei categorii și implicați în infecția de tract urinar aparțin genului *E. coli* și *Klebsiella*. *E. coli* a fost cel mai comun agent patogen, însă dintre tulpinile de *Klebsiella* s-a remarcat un procent mai crescut de tulpini secretante de betalactamază cu spectru extins. [9]

O particularitate a acestor infecții este absența piuriei în până la 40 % dintre cazuri. Nu se pot identifica particularități legate de aspectele clinice, însă se remarcă o evoluție și o perioadă de spitalizare mai îndelungate în cadrul acestor infecții. [9] Prezența anomaliilor de tract urinar se constituie în factor de risc pentru infecții cu germeni producători de betalactamază cu spectru extins (OR=4,8), concluzie similară putându-se trage și pentru disfuncțiile vezicii urinare. De asemenea, pentru acest tip de afecțiune riscul de infecție cu germeni rezistenți la antibiotic este semnificativ mai mare comparativ cu pacienții fără disfuncție vezicală. [17]

Consecințele infecțiilor de tract urinar la copiii cu factori de risc locali. Infecția de tract urinar a fost asociată cu distrucție renală, procentul de apariție a acesteia fiind de circa 20%, aceasta apărând într-un interval de timp variabil de la 5 luni la 2 ani. Riscul mai crescut se citează pentru copiii care prezintă malformații, reflux vezico-ureteral și infecții urinare recurente febrile. Infecția de tract urinar induce modificări inflamatorii renale care au evoluție rezolutivă în 3 până la 6 luni. Studiile au, însă, rezultat needificatoare. Metaanalize extinse concluzionează că hipertensiunea arterială, disfuncția renală și complicațiile asociate sarcinii nu apar mai frecvent la această categorie de pacienți. Majoritatea copiilor mici cu infecție de tract urinar febrile nu dezvoltă afecțarea renală, iar la cei care o dezvoltă aceasta nu progresează în timp. Totuși, 20% dintre copiii cu afectare renală prezintă un risc mai mare de a asocia deteriorarea funcției renale, printre acestea numărându-se cei cu reflux vezico-ureteral de grad mare peste care survin infecții de tract urinar febrile. [27]

Consecințele imediate sunt cele corelate cu episodul acut de infecție de tract urinar sau survin precod după aceasta. Dintre acestea menționăm:

- *Bacteriemia intrainfecțioasă* nu este excepțională, frecvența de apariție a acesteia variază în funcție de studiu între 5,6 % și 20-30%. [1,16] *Sepsisul* cu punct de plecare urinar reprezintă 20-30% dintre cazurile de sepsis și, în ciuda mortalității generale reduse prin șoc septic la această categorie, totuși, pentru anumite categorii selectate mortalitatea poate ajunge până la 60%. [26]
- *Tulburările hidro-electrolitice și acidobazice* precum

hiponatremia, hiperpotasemia, hipocloremia, acidoză metabolică pot să apară atât în cadrul unor episoade de pielonefrită acută, cât și ulterior. [16]

- *Insuficiența renală* este datorată pielonefritei ca factor izolat sau asocierii acesteia cu medicație nefrotoxică administrată. [16]
- *Abcesele renale, pionefroza, pielonefrita emfizematoasă sau xantogranulomatoasă* sunt rar întâlnite ca urmare a utilizării antibioticelor. [16]
- *Infecțiile recurente și bacteriuria persistentă* sunt raportate cu frecvență mai mare la pacienții cu factori de risc locali, comparativ cu reinfecțiile. [14]

Consecințele tardive care pot apărea ca urmare a infecțiilor urinare la copiii cu factori de risc sunt similare cu cele care apar la copiii fără factori de risc, dar apariția lor poate fi mai precoce ca urmare a recidivelor infecțioase mai numeroase.

- *Cicatricile renale* – sunt favorizate de pielonefrită dezvoltată în copilărie. Se estimează că circa 60% dintre episoadele febrile de infecție de tract urinar vor determina cicatricile renale. [18] Riscul de apariție este cu atât mai mare cu cât numărul episoadelor infecțioase crește, corelat cu terapia antimicrobiană tardiv instituită, virulența bacteriană și anumiți factori individuali. Primii doi ani de viață sunt considerați perioada de maximă vulnerabilitate pentru dezvoltarea lor, apoi riscul diminuează. Aproximativ 10% dintre copiii cu cicatrice renale hipertensiune arterială în adolescență sau perioada de adult tânăr. [16,25]
- *Boala renală terminală* – poate apărea la acești copii ca urmare a asocierii lor în infecții recurente de tract urinar cu alți factori care ei înșiși predispun la o astfel de evoluție.

Concluzie. Infecția de tract urinar la copiii cu factori de risc locali se însoțește de particularități etiologice, de evoluție, tratament și prognostic. Din studiul acestor factori se conturează indicațiile pentru profilaxia antibiotică, respectiv cazurile în care există dovezi că beneficiile sunt maxime.

BIBLIOGRAFIE

1. Bai Anthony D., Bonares Michael J., Thrall Samuel, Bell Chaim M., Morris Andrew M, Presence of urinary symptoms in bacteremic urinary tract infection: a retrospective cohort study of *Escherichia coli* bacteremia, BMC Infectious Diseases volume 20, Article number: 781 (2020)
2. Buettcher Michael, Trueck Johannes, Niederer-Loher Anita, Heininger Ulrich, Agyeman Philipp, Asner Sandra, et al, Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children, Eur J Pediatr. 2021; 180(3): 663–674.
3. Desai Devang J, Gilbert Brent, McBride Craig A, Paediatric urinary tract infections: Diagnosis and treatment, Aust Fam Physician. 2016 Aug;45(8):558-

- 63.
4. Dos Santos Joana., Lopes Roberto I, Koyle Martin A. Bladder and bowel dysfunction in children: An update on the diagnosis and treatment of a common, but underdiagnosed pediatric problem, *Can Urol Assoc J.* 2017 Jan-Feb; 11(1-2Suppl1): S64–S72.
5. Eisenberg Michael L., Galusha Deron, Kennedy William A., Cullen Mark R., The Relationship between Neonatal Circumcision, Urinary Tract Infection, and Health, *World J Mens Health.* 2018 Sep; 36(3): 176–182.
6. Ellison Jonathan S., Dy Geolani W., Fu Benjamin C., Holt Sarah K, Gore John L., Merguerian Paul A Neonatal Circumcision and Urinary Tract Infections in Infants With Hydronephrosis, *Pediatrics* July 2018, 142 (1) e20173703
7. Estrada Carlos R , Peters Craig A. , Retik Alan B. , Nguyen Hiep T., Vesicoureteral Reflux and Urinary Tract Infection in Children With a History of Prenatal Hydronephrosis—Should Voiding Cystourethrography be Performed in Cases of Postnatally Persistent Grade II Hydronephrosis?, *J Urol* 2009 Feb; 181(2):801-6
8. Gondim Rhaiana, Azevedo Roberta, Nascimento Martinelli Braga Ana Aparecida, Veiga Maria Luiza, Barroso Jr Ubirajara Risk factors for urinary tract infection in children with urinary urgency, *Int. braz j urol.* vol.44 no.2 Rio de Janeiro Mar./Apr. 2018
9. Hanna-Wakim Rima H, Ghanem Soha T, El Helou Mona W, Khafaja Sarah A, Shaker Rouba A, Hassan Sara A et al., Epidemiology and characteristics of urinary tract infections in children and adolescents, 2015
10. Hoebeke P, Van Laecke E., Van Camp C., Raes A. , Van De Walle J., One thousand video-urodynamic studies in children with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction, *BJU Int* 2001 Apr; 87(6):575-80
11. Hoen Lisette A. Bogaert Guy, Radmayr Christian , Dogan Hasan S. Nijman Rien J.M., Quaedackers Josine, et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children, *Journal of Pediatric Urology* (2021) 17, 200e207
12. Hossain MA, Akhter R, Mannan KA, Ahmed MS, Deb KP, Mostafa G, Islam AFMA Risk factors of febrile urinary tract infection in children, *Urology & Nephrology Open Access Journal*, Volume 2 Issue 5, 2015
13. Iordachescu Florea, *Tratat de Pediatrie*, ed. All 2019, pg 1340-1359
14. Kavitha J. , Aravind, M. A. Jayachandran Ganesh, Sathya Priya, Original Research Article Risk factors for urinary tract infection in pediatric patients *International Journal of Contemporary Pediatrics* Kavitha J. et al. *Int J Contemp Pediatr.* 2018 Jan; 5(1):184-189 <http://www.ijpediatrics.com>
15. Keren Ron, Shaikh Nader, Pohl Hans, Gravens-Mueller Lisa, Ivanova Anastasia, Zaoutis Lisa, et al., Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring, *Pediatrics* July 2015, 136 (1) e13-e21; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0409>
16. Leung Alexander K.C., Wong Alex H.C., Leung Amy A.M., Hon Kam L. Urinary Tract Infection in Children Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2019 May; 13(1): 2–18.
17. Mahony Michelle, McMullan Brendan, Brown Jeremy, Kennedy Sean E , Multidrug-resistant organisms in urinary tract infections in children, *Pediatric Nephrology* (2020) 35:1563–1573
18. Mohkam Mosumeh, Novel biomarkers for diagnosis of acute pyelonephritis in Children, *Iranian Journal of Kidney Disease*, vol 14, 2020, (1-7)
19. Morris Brian, Krieger John N, Male circumcision protects against urinary tract infections, *Urogenital Infections and Inflammations*, GMS Publishing House; 2017
20. Öztürk Recep, Murt Ahmet, Epidemiology of urological infections: a global burden, *World Journal of Urology* volume 38, pages 2669–2679 (2020)
21. Palacios Loro M.L., Segura Ramírez D.K., Ordoñez Álvarez F.A., Santos Rodríguez F. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract A vision for the paediatrician
22. Roth Christopher C., Hubanks Mikel., Bright Brianna C, Heinlen Jonathan E., Donovan Ben O., Kroppa Bradley P, Dominic Frimberger, Occurrence of Urinary Tract Infection in Children With Significant Upper Urinary Tract Obstruction *Urology*, Volume 73, Issue 1, January 2009, Pages 74-78
23. Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J, Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies, *Arch Dis Child*, 2005 Aug; 90(8):853-8
24. Stein Raimund, Dogan Hasan S, Hoebeke Piet, Kocvara Radim, Nijman Rien J.M, Radmayr Christian, Tekgu Serdar, Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines, *European Urology*, 67, 2015, (546-558)
25. Shaikh Nader, Haralam Mary Ann., Kurs-Lasky Marcia; Hoberman Alejandro, Association of Renal Scarring With Number of Febrile Urinary Tract Infections in Children, *JAMA Pediatr.* 2019; 173(10):949-952
26. Stalenhoef Janneke Evelyne, van Nieuwkoop Cees, Wilson Darius Cameron , van der Starre Willize Elizabeth, Manon Delfos Nathalie, Leyten Eliane Madeleine Sophie, et al., Biomarker guided triage can reduce hospitalization rate in community acquired febrile urinary tract infection, *J Infect* 2018 Jul; 77(1):18-24
27. Svenkersson Svante, Jodal Ulf, Sixt Rune, Stokland Eira, Sverker Hansson, Urinary tract infection in small children: the evolution of renal damage over time, *Pediatr Nephrol.* (2017) 32:1907-1913

28. TASK FORCE ON CIRCUMCISION, Male Circumcision, *Pediatrics* September 2012, 130 (3) e756-e785
29. Zee Rebecca S, Herbst Katherine W, Kim Christina, McKenna Patrick H, Bentley Tom, Cooper Christopher S, Herndon C D Anthony, Urinary tract infections in children with prenatal hydronephrosis: A risk assessment from the Society for Fetal Urology Hydronephrosis Registry Multicenter Study, *J Pediatr Urol* 2016 Aug;12(4):261.e1-7.
30. https://www.who.int/gpsc/information_centre/cauda-uti_eccmid.pdf