

## Bolničke infekcije mokraćnog sustava i urosepsa

*Nosocomial Urinary Tract Infections and Urosepsis*

Bruno Baršić

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

**Sažetak** Infekcije mokraćnog sustava najčešće su bolničke infekcije. Najvažniji rizični čimbenik za nastanak bolničkih infekcija mokraćnog sustava (BIMS) jest kateterizacija mokraćnog mjehura. Stoga je potrebno provoditi kontinuirano praćenje učestalosti BIMS. Praćenje se izražava kao broj epizoda BIMS-a na 1.000 dana kateterizacije. U jedinicama intenzivne medicine prevalencija BIMS-a iznosi 8–21%. Najčešći uzročnici su gram-negativne bakterije. Najčešća je asimptomatska bakteriurija koja se uočava kod 30% bolesnika s BIMS-om. Cistitis se javlja kod 26% bolesnika, a pijelonefritis kod 20% bolesnika s BIMS-om. Sepsa kojoj je ishodište u mokraćnom sustavu najčešće je izvanbolnički akvirirana. U članku su dane definicije i CDC kriteriji pojedinih kategorija bolničkih infekcija mokraćnog sustava te osnovne smjernice za liječenje i prevenciju.

**Ključne riječi:** bolničke infekcije mokraćnog sustava, kriteriji za dijagnozu, liječenje, prevencija

**Summary** Urinary tract infections are the most common nosocomial infections. The most important risk factor for acquisition of nosocomial urinary tract infection (NUTI) is urinary bladder catheterization. Therefore, the incidence of NUTI should be continuously monitored. Monitoring is expressed as a number of NUTI episodes per 1000 days of catheterization. The prevalence of NUTI in intensive care units is 8-21%. The most common causative agents are gram-negative bacteria. The most common is asymptomatic bacteriuria, it develops in about 30% of patients. Cystitis develops in about 26% of patients, and pyelonephritis in about 20% of patients. Urosepsis is most often acquired in an outpatient setting. This article also provides definitions and CDC criteria with regard to individual categories of nosocomial urinary tract infections and basic guidelines for treatment and prevention.

**Key words:** nosocomial urinary tract infections, diagnostic criteria, treatment, prevention

Mokraćni sustav važno je ishodište bolničke sepse. Infekcije mokraćnog sustava (IMS) najčešće su bolničke infekcije. Iako se to danas često čini, osobito u kliničkim ispitivanjima radi brzog postizanja dovoljnog broja bolesnika uključenih u studiju, bolničke IMS treba razlučiti od infekcija akviriranih tijekom ambulantnih medicinskih zahvata ili onih učinjenih u domu bolesnika. To su infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi (*health care associated infections*). Također ih treba razlučiti od onih akviriranih u domovima umirovljenika ili domovima za skrb o trajno nemoćnim osobama (*nosohusal infections*). Značajke ovih infekcija bitno se razlikuju od bolničkih infekcija prema danoj definiciji.

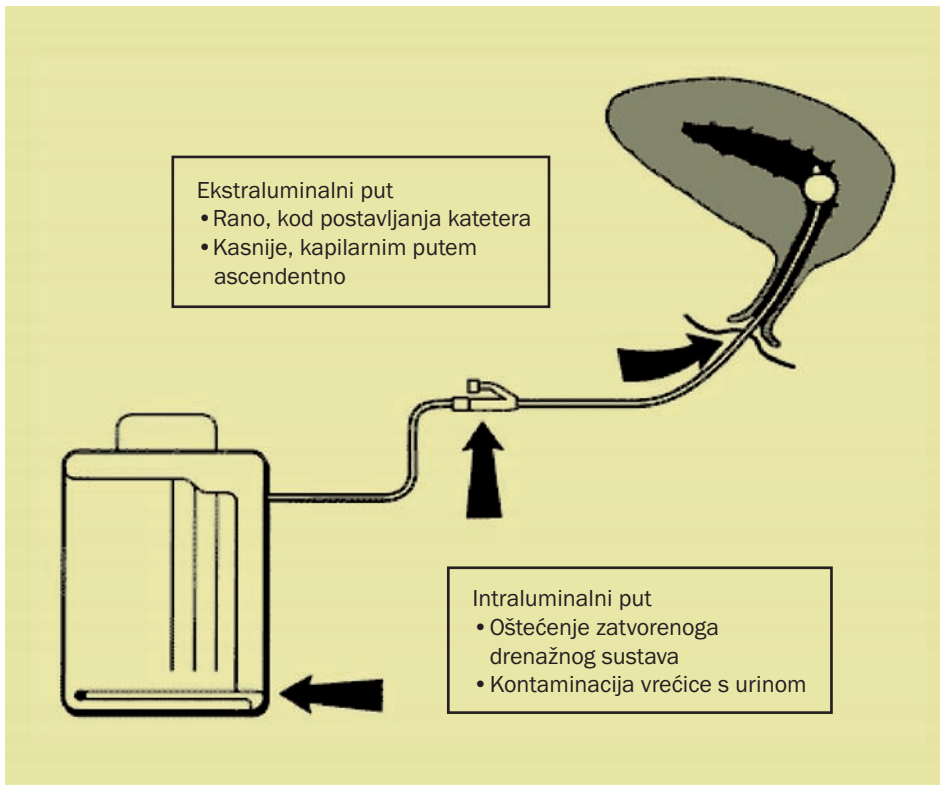
Učestalost mokraćnog sustava kao ishodišta bolničke infekcije ovisi o nazočnosti rizičnih čimbenika u pojedinih skupina bolesnika, pa je različita na različitim odjelima. Iz toga je lako shvatljivo da bolničke infekcije mokraćnog sustava (BIMS) ne možemo sagledati kao homogenu skupinu infekcija, već je potrebna stratifikacija prema raznim rizičnim čimbenicima, kroničnim bolestima, dobi i namjeni odjela na kojem se bolesnik liječi.

Ipak, postoje neke zajedničke značajke. Osnovna je da je najvažniji rizični čimbenik za nastanak bolničkih infekcija

mokraćnog sustava kateterizacija mokraćnog mjehura. Odjeli na kojima je ona česta (intenzivne jedinice, urološki i gerijatrijski odjeli, odjeli za rehabilitaciju bolesnika s kranio-cerebralnim lezijama i ozljedama leđne moždine) rizični su odjeli na kojima je potrebno provoditi kontinuirano praćenje učestalosti BIMS-a. Praćenje se provodi određivanjem broja bolesnika koji su akvirirali infekciju i broja epizoda infekcija. Budući da je kateterizacija mokraćnog mjehura najvažniji čimbenik, broj epizoda BIMS-a stavlja se u odnos s brojem dana kateterizacije i množi s tisuću, pa se izražava kao broj epizoda BIMS-a na 1.000 dana kateterizacije mokraćnog mjehura. Formula je dakle:

broj epizoda BIMS-a x 1.000 / broj dana kateterizacije.

Što kateterizacija dulje traje, to je veći rizik od nastanka infekcije. Praktički u svakog duže kateteriziranog bolesnika dolazi do bakteriurije (slika 1). Na vanjskoj strani katetera nastaje biofilm u kojem se razmnažaju bakterije. Biofilm stvaraju bakterije koje adheriraju na površinu katetera s vanjske, ali još brže s luminalne strane. One počnu stvarati obilni egzopolisaharidni materijal koji osigurava njihovu adherenciju. Dolazi do promjene fenotipa bakterija koje se značajno razlikuju u građi proteina stanične ovojnice



Slika 1. Patogeneza bolničkih infekcija mokraćnog sustava

od ostalih bakterija (1). Zbog tog su sojevi bakterija unutar biofilma otporni na 1.000 – 1.500 puta više koncentracije antibiotika od “slobodnih” bakterija. Neke kolonije bakterija se sporo razmnožavaju u biofilmu, pa su također nedostižne za antimikrobno liječenje. Što se tiče farmakokinetike antibiotika u biofilmu neki antibiotici slabo ulaze u ekstrapolisaharidni matriks (2). Najvažniji rizični čimbenici za akviriranje BIMS-a prikazani su na tablici 1. (3).

Tablica 1. Najvažniji rizični čimbenici za akviriranje bolničkih infekcija mokraćnih putova

- trajanje kateterizacije mokraćnog mjehura
- odsutnost urinometra
- kolonizacija drenažne vrećice
- dijabetes melitus
- neprimjenjivanje antibiotika
- ženski spol
- indikacije za kateterizaciju tijekom kirurškog zahvata i mjerenja izlučivanja urina koje se ne odnose na drenažu mokraće
- povišene vrijednosti serumskog kreatinina
- pogreške u održavanju katetera

Jedan od najvažnijih rizičnih čimbenika je akcidentalno odvajanje urinarnog katetera od sustava drenažne vrećice te akcidentalni retrogradni tijek urina iz vrećice prema mokraćnom mjehuru. Velika Europska studija pokazala je da kod 22% bolesnika s BIMS-om nije bio prisutan ni jedan rizični čimbenik (4).

Urološki bolesnici, bolesnici liječeni u jedinicama intenzivne medicine, dijabetičari, bolesnici s poremećenom svijesti i stariji bolesnici najčešće su grupe bolesnika koje akviriraju nozokomijalnu IMS. Klinička slika i posljedice infekcije variraju. Najčešće se radi o asimptomatskoj bakteriuriji koja nema značajnih posljedica, ali može doći i do bolničke sepse.

## Bolničke infekcije mokraćnog sustava u jedinicama intenzivne medicine

U jedinicama intenzivne medicine (JIM) najvažnije bolničke infekcije su bolnička pneumonija i primarna sepsa (najčešće povezana s primjenom intravenskih linija) (5). BIMS su na trećem mjestu s prevalencijom 8–21%. To smo uočili i u svojoj JIM (6). BIMS su uočene kod 14% bolesnika.

Osim toga, pokazali smo da je trajanje kateterizacije mokraćnog mjehura uz infekciju središnjega živčanog sustava kao razlog prijma u JIM najvažniji nezavisni rizični čimbenik za akviriranje bolničke sepse. To upućuje na to da su BIMS možda i veći problem nego što se smatra i možda važni, ali nedokazani zbog prethodne antimikrobne terapije, izvor bolničke sepse. Danas se boravak u JIM nastoji skratiti pa BIMS akvirirane u JIM postaju manifestne na odjelima u koje su bolesnici premješteni iz JIM.

Najčešći uzročnici BIMS-a mijenjali su se tijekom godina.

Još uvijek dominiraju gram-negativne bakterije (4). Najčešća je *E. coli*, ali u JIM visoka je učestalost infekcija uzrokovanih *Pseudomonas aeruginosa*. U posljednje vrijeme raste učestalost infekcija ESBL-pozitivnih bakterija, osobito *Klebsiella pneumoniae*. Na tablici 2. prikazani su izolati iz urina bolesnika hospitaliziranih u JIM odraslih u Klinici za infektivne bolesti (7).

Tablica 2. Najvažniji izolati iz urina bolesnika liječenih u JIM u razdoblju 1998 – 2001.

Izolati iz urina	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22,2%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19,1%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	18,2%
<i>Candida</i> spp.	11,1%
<i>Enterococcus</i>	8,5%
<i>E. coli</i>	7,3%

Za razliku od drugih IMS i infekcija kod kateteriziranih bolesnika, u JIM prevladavaju multirezistentni, uobičajeni bolnički uzročnici, a uočljiva je i učestalost kandidurije.

Posljedice BIMS-a su još uvijek djelomično istražene. BIMS u JIM značajno povisuje troškove liječenja. Atributivna smrtnost povezana s njihovim javljanjem nije uočena, iako se smatra da je u bolesnika kod kojih se uoči kandidurija rizik od smrti veći (8, 9).

Klinički treba razlikovati simptomatske od asimptomatskih BIMS-a (10, 11). Najčešća je asimptomatska bakteriurija koja se uočava u oko 30% bolesnika s BIMS-om (12). Asimptomatska bakteriurija predstavlja golem rezervoar za širenje rezistentnih bakterija unutar bolnice. Definiramo je kao signifikantnu bakteriuriju uz odsutnost općih simptoma infekcije i leukocituriju. Prema CDC kriterijima asimptomatska bakteriurija mora zadovoljiti jedan od sljedećih kriterija:

1. Trajni urinarni kateter prisutan unutar 7 dana prije uzimanja urinokulture

PLUS

bolesnik nije febrilan (<38 °C), nema urgenciju, učestalo mokrenje, dizuriju ili suprapubičnu osjetljivost

PLUS

pozitivan nalaz urinokulture s  $\geq 10^5$  kolonija/ml urina i ne više od dvije vrste mikroorganizama.

2. Ako nije prisutan trajni urinarni kateter unutar 7 dana prije uzimanja prve od dviju urinokultura, obje kulture moraju biti pozitivne s izolacijom  $>10^5$  kolonija/ml urina istog mikroorganizma i s ne više od dvije vrste mikroorganizama

PLUS

Pacijent nije febrilan (<38 °C), nema urgenciju, učestalo mokrenje, dizuriju ili suprapubičnu osjetljivost.

Iako je asimptomatska bakteriurija česta i ne utječe na is-

hod liječenja osnovne bolesti, osim sagledavanja važnosti uzročnika koji ju uzrokuje, potrebno je obratiti pažnju na moguće komplikacije BIMS-a praćenih bakteriurijom. Obvezatno je provjeriti ima li bolesnik istodobno epididimitis ili apsces prostate koji mogu prolaziti bez općih simptoma infekcije, posebno u iscrpljenih staraca ili bolesnika poremećene svijesti. Propuštanje ovih ozbiljnih komplikacija može imati teške posljedice.

Cistitis je simptomatska infekcija koja se javlja kod oko 26% bolesnika s BIMS-om. Prisutne su leukociturija i dizurija. Međutim, često se radi o bolesnicima s poremećenom svijesti pa je upitna evaluacija simptoma infekcije. Također leukociturija može biti posljedica mehaničke iritacije sluznice mjehura. Zbog toga smatramo da tek broj leukocita iznad 10 u velikome vidnom polju upućuje na značajniju infekciju. Nasuprot tomu, kod neutropeničnih bolesnika ni klinički značajna infekcija ne mora biti praćena leukociturijom. Ove napomene pokazuju da procjena značenja leukociturije uz bakteriuriju nije jednostavna.

Neke su simptomatske BIMS praćene piurijom, dizuričkim smetnjama u prisvjesnih bolesnika te vrućicom. Subjektivne simptome kod bolesnika liječenih u JIM teško je evaluirati. Prema tome objektivni znakovi su vrućica i leukociturija. Klinički manifestne urinarne infekcije praćene vrućicom u JIM su rijetke. Mogu se javiti u oko 30% bakteriurinih bolesnika. Njihovu nastanku pogoduju opstruktivni poremećaji koji mogu nastati i u kateteriziranih bolesnika pa na to treba obratiti veliku pozornost. Pijelonefritis se javlja kod oko 20% bolesnika s BIMS-om.

CDC kriteriji za dijagnozu simptomatskih infekcija mokraćnog sustava imaju veliku osjetljivost, ali nižu specifičnost. Simptomatska BIMS mora zadovoljiti jedan od sljedećih kriterija:

1. Jedno od sljedećega: febrilitet (>38 °C), urgencija, učestalo mokrenje, dizurija ili suprapubična osjetljivost

PLUS

pozitivan nalaz urinokulture s  $\geq 10^5$  kolonija/ml urina i ne s više od dvije vrste izoliranih mikroorganizama.

2. Dvoje od sljedećega: febrilitet (>38 °C), urgencija, učestalo mokrenje, dizurija ili suprapubična osjetljivost

PLUS

jedno od sljedećega:

2.1. Pozitivan Dipstick-test za leukocitnu esterazu i/ili nitrate.

2.2. Piurija ( $\geq 10$  leukocita/ml ili  $\geq 3$  leukocita u sedimentu urina gledanom u velikome vidnom polju).

2.3. Mikroorganizmi viđeni bojenjem sedimenta urina po Gramu.

2.4. Dvije urinokulture s ponovljenom izolacijom istog uropatogena s  $\geq 10^2$  kolonija/ml u uzorku urina uzetom kroz kateter.

2.5. Urinokultura s  $\leq 10^5$  kolonija/ml urina s jednim uropatogenom kod pacijenta koji je na adekvatnoj antimikrobnoj terapiji.

2.6. Liječnička dijagnoza.

2.7. Liječnik je uveo adekvatnu antimikrobnu terapiju zbog sumnje na infekciju.

Posebno treba tragati za znakovima teže infekcije (sepsa) i tomu prilagoditi antimikrobno liječenje. Infekcije mokraćnog sustava glavni su izvor sekundarne bakteriemije u bolničkoj sredini. U jedinicama intenzivne skrbi 2–15% sepsa ima ishodište u urinarnom traktu. Urosepsa se javlja kod 12% bolesnika s BIMS-om. Rizik od nastanka sepsa kod bakteriurinih bolesnika peterostruko je viši nego u ostalih bolesnika. Rizični čimbenici za nastanak bakteriemije su povišenje kreatinina, dijabetes melitus, niske vrijednosti albumina u krvi.

## Urosepsa

Sepsa kojoj je ishodište u mokraćnom sustavu – urosepsa – najčešća je sekundarna, izvanbolnički akvirirana sepsa. Najčešći je uzročnik *E. coli*. O sepsi govorimo kada su prisutni znakovi općeg upalnog odgovora (vrućica ili hipotermija), tahikardija, tahipneja kod bolesnika sa simptomima, znakovima i laboratorijskim nalazima koji upućuju na infekciju mokraćnog sustava. Bakteriuriju praćenu gore navedenim znakovima definiramo kao sepsu i onda kada su hemokulture negativne. To se odnosi i na bolničku sepsu.

Sindrom sepsa obuhvaća vrlo heterogenu grupu bolesnika pa je potrebna dodatna podjela prema epidemiološkim značajkama, predilekcijskim stanjima kod bolesnika kod kojih se javlja, etiologiji, a potrebno je i određivanje težine bolesti s obzirom na prisutnost disfunkcija ostalih organa uzrokovanih općim upalnim odgovorom i hemodinamskim poremećajima. Tako se razlikuje sindrom urosepsa kod imunokompetentnog bolesnika od onoga kod bolesnika s dijabetesom, transplantiranim bubregom, neutropenijom ili kod bolesnika s postavljenim urinarnim kateterom. Prema tome kod svakog septičnog bolesnika s infekcijom mokraćnog sustava potrebno je ustanoviti koji su predispozicijski čimbenici za nastanak infekcije (kateterizacija, kamenci, smetnje mikcije neurogenog podrijetla ili povezani s anatomskim anomalijama, povećanom prostatom), mjesto akviriranja infekcije, ostale kronične bolesti od kojih boluje i procijeniti njihov utjecaj na tijek bolesti, ustanoviti opseg i težinu žarišne infekcije (pijelonefritis, akutni prostatitis), etiologiju bolesti, intenzitet općeg upalnog odgovora i moguću prisutnost multiorganske disfunkcije. Odgovor na ova pitanja određuje izbor i intenzitet terapijskih postupaka.

Posebnu, vrlo veliku skupinu rizičnu za nastanak sepsa čine bolesnici s dijabetesom melitusom. Procjenjuje se da je rizik od IMS dvostruko viši kod dijabetičara (13). Važni klinički rizični čimbenici su slaba kontrola dijabetesa, trajanje bolesti, dijabetička mikroangiopatija, smanjena funkcionalna sposobnost leukocita, anatomski i funkcionalni poremećaji mokraćnog sustava.

I klinički se infekcije kod dijabetičara razlikuju od onih u nedijabetičara. Lokalizirani simptomi su manje učestali, klinička slika je teža, a razlika je i u etiologiji (14). Kod dijabetičara češće su komplikacije IMS koje ne susrećemo kod

drugih bolesnika kao što su emfizematozni cistitis i pijelonefritis, formiranje apscesa, papilarna nekroza, ksantogramulomatozni pijelonefritis (15). Ove komplikacije valja imati na umu pa kod infekcije sa slabim odgovorom na antimikrobnu terapiju treba aktivno tragati za njima. Osim toga, tijekom sepsa dolazi do značajne disregulacije glikemije s posljedičnom povišenom smrtnošću i razvojem multiorganske disfunkcije, kao i bolničkih infekcija. Zbog toga je izuzetno važna striktna kontrola dijabetesa.

## Ostale infekcije mokraćnog sustava

Ostale infekcije mokraćnog sustava obuhvaćaju infekcije bubrega, mokraćovoda, mokraćnog mjehura, mokraćne cijevi, tkiva retroperitonealnog ili perirenalnog prostora i moraju zadovoljiti jedan od sljedećih CDC kriterija:

1. Mikroorganizmi izolirani iz kulture tekućine (ne urina) ili kulturom tkiva sa zahvaćenog mjesta.
2. Apsces ili drugi dokaz infekcije viđen direktnim pregledom, za vrijeme kirurškog zahvata ili histopatološkim pregledom.
3. Dvoje od sljedećega: febrilitet (>38 °C), lokalizirana bol ili osjetljivost zahvaćenog mjesta

PLUS

jedno od sljedećega:

- 3.1. Purulentna drenaža iz zahvaćenog mjesta.
- 3.2. Pozitivna hemokultura.
- 3.3. Radiološki dokaz infekcije. Uključuje abnormalni nalaz primjenom UZ, CT, MR, scintigrafije (npr. galijem ili tehncijem).
- 3.4. Liječnička dijagnoza.
- 3.5. Liječnik je uveo adekvatnu antimikrobnu terapiju.

## Liječenje

Asimptomatska bakteriurija najčešće ne zahtijeva antimikrobno liječenje. Problem je interpretacija bakteriurije kod imunosuprimiranih bolesnika, npr. onih nakon transplantacije bubrega. BIMS najčešće su BI i kod ovih bolesnika čine 61% od svih infekcija (16). Treba li kod tih bolesnika primijeniti antibiotik u strahu od teže infekcije i induciranja odbacivanja organa? Većina liječnika čak i u zemljama s vrlo dobrom antimikrobnom politikom primjenjuje antimikrobnu terapiju, iako se svi slažu da ona vjerojatno nije potrebna. Problem antimikrobnog liječenja asimptomatske bakteriurije je što kod dulje kateteriziranih bolesnika dolazi do selekcije višestruko otpornih bakterija koje zamjenjuju one osjetljivije. Zbog toga je dobro uskratiti antimikrobnu terapiju. Ako bakteriurija perzistira nakon prestanka kateterizacije mokraćnog mjehura, može se primijeniti kratkotrajno antimikrobno liječenje iako kod npr. žena mlađih od 65 godina u više od 70% bolesnica dolazi do spontane eradikacije bakterija iz mokraće. Kod starijih žena i muškaraca taj je broj značajno niži. Terapijski pristup ovisi i o

vrsti izolirane bakterije. Npr. *Serratia marcescens* sklona je propagaciji infekcije pa je preporučljivo nakon njezine izolacije započeti liječenje antibioticima. Također posebnu pažnju treba obratiti na bolesnike s infekcijom metilicilin-rezistentnim zlatnim stafilokokom (MRSA) i kandidurijom. Kod njih treba isključiti sustavnu infekciju jer su skloni filtriranju kroz glomerule. Kandidurija je najčešće izolirana i nije potrebna antifungalna terapija, ali je potrebno ustanoviti stupanj kolonizacije kandidom uzimanjem i drugih materijala na analizu. Iako se često primjenjuje, planirana izmjena katetera ne smanjuje rizik od bakteriurije.

## Prevenција

Prevenција infekcije urinarnih katetera temelji se na općim principima prevencije BI i specifičnim mjerama. Opće mjere su edukacija osoblja i pranje ruku, pridržavanje mjera asepsa prilikom aplikacije katetera, što kraća kate-terizacija i samo kada je potrebno. Druge specifične mjere su održavanje zatvorenog sustava kateterizacije, održavanje dovoljne diureze i protoka mokraće, sprečavanje retrogradnog toka mokraće, izbjegavanje dnevnog pranja meatalnog otvora, strogo periodične izmjene katetera, rutinskog uzimanja urina za kulturu. Impregnacija katete- ra srebrom ili antibioticima nema dugoročnih utjecaja na učestalost BIMS.

## Literatura

1. LIEDL B. Catheter-associated urinary tract infections. *Curr Opin Urology* 2001; 11:75-79.
2. COSTERON JW, STEWART PS, GREENBERG EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284: 1318-22.
3. PLATT R, POLK BF, MURDOCK B, ROSNER B. Risk factors for nosocomial urinary tract infection. *Am J Epidemiol* 1986; 124:977-85.
4. BOUZA E, SAN JUAN R, MUNOZ P, VOSS A, KLUYTMANS J. Co-operative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study). *European Study Group on Nosocomial Infection. Clin Microbiol Infect* 2001;7:532-42.
5. VINCENT JL, BIHARI D, SUTER P i sur. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *EPIC International Advisory Committee. JAMA* 1995; 274:639-644.
6. BARSÍĆ B, BEUS I, MARTON E, HIMBELE J, KLINAR I. Nosocomial infections in critically ill infectious disease patients: results of a 7-year focal surveillance. *Infection* 1999; 27:16-22.
7. BARSÍĆ B, TAMBIĆ A, SANTINI M, KLINAR I, KUTLEŠA M, KRAJINOVIĆ V. Antibiotic resistance among nosocomial isolates in a Croatian intensive care unit-results of a twelve-year focal surveillance of nosocomial infections. *J Chemother* 2004; 16:273-81.
8. BAGSHAW SM, LAUPLAND KB. Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. *Curr Opin in Infect Dis* 2006; 19:67-71.
9. LAUPLAND KB, BAGSHAW SM, GREGSON DB, KIRKPATRICK AW, ROSS T, CHURCH DL. Intensive care unit-acquired urinary tract infections in a regional critical care system. *Critical Care* 2005, 9:R60-R65.
10. GARNER JS, JARVIS WR, EMORI TG, HORAN TC, HUGHES JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
11. CALANDRA T, COHEN J. International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2005;33:1538-48.
12. BJERKLUND JOHANSEN TE, CEK M, NABER K, STRACHOUNSKI L, SVENDSEN MV, TENKE P. PEP and PEAP study investigators; European Society of Infections in Urology. Prevalence of hospital-acquired urinary tract infections in urology departments. *Eur Urol*. 2007; 51:1100-11.
13. MULLER LM, GORTER KJ, HAK E, GOUDZWAARD WL, SCHELLEVIS FG, HOEPELMAN IM, RUTTEN GE. Increased risk of infection in patients with diabetes mellitus type 1 or 2. *Clin Infect Dis* 2005;41:281-8.
14. HORCAJADA JP, MORENO I, VELASCO M, MARTINEZ JA, MORENO-MARTINEZ A, BARRANCO M, VILA J, MENSA J. Community-acquired febrile urinary tract infection in diabetics could deserve a different management: a case-control study. *J Intern Med* 2003;254:280-6.
15. STAPLETON A. Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am J Med* 2002; 113 (1A): 80S-84S.
16. MARAHA B, BONTEN H, VAN HOOFF H, FIOLET H, BUITING AG, STOBBERINGH EE. Infectious complications and antibiotic use in renal transplant recipients during a 1-year follow-up. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:619-25.