

VIÊM THẬN BỂ THẬN

BS Hà Phan Hải An

Bộ môn Nội tổng hợp - Trường Đại học Y Hà Nội

A. VIÊM THẬN BỂ THẬN CẤP

I. ĐẠI CƯƠNG

Viêm thận bể thận cấp là tình trạng nhiễm khuẩn ở đường tiết niệu cao, đó là nhu mô thận và bể thận. Viêm thận bể thận cấp được coi là không biến chứng khi do vi khuẩn điển hình gây ra ở một người có đáp ứng miễn dịch, có cấu trúc giải phẫu hệ tiết niệu và chức năng thận bình thường.

Trên 80% các trường hợp viêm thận bể thận cấp là do E. Coli gây ra. Hầu hết các trường hợp nhiễm trùng nhu mô thận xuất hiện sau khi vi khuẩn đi ngược từ niệu đạo, bàng quang lên. Nhất là ở nam giới có phì đại hay viêm tuyến tiền liệt, tình trạng cản trở đường ra tạo điều kiện thuận lợi cho vi khuẩn mọc lên trong nước tiểu. Vi trùng có thể đến thận qua đường máu, thường là ở những bệnh nhân phải nằm bất động, bị bệnh mạn tính phải điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch. Các ổ nhiễm trùng tụ cầu hay nấm ngoài da, trong xương có thể lan đến thận.

Nguyên nhân gây bệnh có thể là các vi khuẩn gram âm khác. Khoảng <10% số trường hợp nhiễm vi khuẩn gram dương, vi khuẩn bệnh viện, nấm hoặc hỗn hợp.

Khi có các yếu tố thuận lợi, bệnh thường có biến chứng và hay tái phát. Các yếu tố thuận lợi thường gặp có thể là:

- Tuổi (trẻ nhỏ hoặc người cao tuổi);
- Tắc nghẽn đường tiết niệu;
- Có thai;
- Các bất thường về giải phẫu và chức năng thận và đường tiết niệu;
- Các dị vật trong đường tiết niệu;
- Tình trạng giảm đáp ứng miễn dịch;
- Các can thiệp đường tiết niệu.

Các nghiên cứu về cơ chế sinh bệnh học đã nêu rõ vai trò của sự tương tác giữa người bệnh và vi trùng, thường là các vi khuẩn. Vi khuẩn đường ruột thường xuyên đi lên đường sinh dục tiết niệu vì lý do nào đó chưa thực sự rõ ràng, có thể một phần là do hậu môn phụ nữ nằm gần niệu đạo. Sau đó vi khuẩn sẽ bám vào và nhân lên ở các tế bào biểu mô đường tiết niệu. Các tua viên sẽ giúp vi khuẩn dính được vào tế bào biểu mô, một số vi khuẩn có thể nhận biết được nhiều týp tế bào. Để chống lại sự xâm lấn của vi khuẩn, bản thân người bệnh có một số yếu tố bảo vệ, như pH acid, phổ vi khuẩn bình thường ở âm đạo và các kháng thể đặc hiệu vùng âm đạo - cổ tử cung.

Một khi đã nhân lên được ở quanh niệu đạo, các yếu tố gây bệnh đi qua niệu đạo lan lên bàng quang, qua niệu quản lên thận, qua ống dẫn tinh vào tuyến tiền liệt. Bình thường, niệu đạo, chỗ nối bàng quang niệu quản là những rào chắn cơ học ngăn vi khuẩn đi ngược lên trên. Ngoài lý do can thiệp đường tiết niệu hay tắc nghẽn cơ học, những yếu tố tạo điều kiện thuận lợi cho vi khuẩn đi ngược lên còn chưa được hiểu rõ.

Bàng quang cũng có một số cơ chế tự vệ, như có lớp mucopolysaccharid bao phủ lớp tế bào biểu mô lót lòng bàng quang và ngăn không cho vi khuẩn sinh sôi; protein Tamm - Horsfall bám dính vào các tua viên P của vi khuẩn làm vi khuẩn không nhân lên được; dòng nước tiểu cùng với sự co bóp của bàng quang cũng ngăn ngừa sự ứ đọng nước tiểu và sự sinh sôi của vi khuẩn.

Nước tiểu là môi trường không thuận lợi cho vi khuẩn phát triển do có áp lực thẩm thấu và nồng độ amoniac cao, có các đại thực bào.

II. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

1. Dấu hiệu nhiễm khuẩn: Có thể biểu hiện ở nhiều mức độ, từ nhẹ cho đến hội chứng nhiễm khuẩn huyết. Triệu chứng thường xuất hiện rầm rộ, bệnh nhân sốt cao kèm theo rét run, môi khô, lưỡi bẩn, thể trạng suy sụp. Tuy nhiên cần lưu ý có thể có một số ít bệnh nhân không sốt, nhất là những người cao tuổi

2. Đau điển hình là đau vùng hông lưng, góc sườn-cột sống, thường đau một bên nhưng cũng có khi đau cả hai bên. Một số bệnh nhân có đau lan xuống dưới. Có thể có cơn đau quặn thận nhưng thường đau tức, âm ỉ.

3. Hội chứng bàng quang gồm đi tiểu buốt, rất, cảm giác buồn tiểu khiến bệnh nhân phải đi tiểu liên tục, và đau vùng trên xương mu có thể gặp, gợi ý có viêm bàng quang.

4. Thận bên bị bệnh thường to lên, một số trường hợp có thể sờ thấy thận to, đau. Có dấu hiệu vỡ hông lưng dương tính nếu có ứ mủ bể thận.

5. Các dấu hiệu ngoài thận có thể gặp là dấu hiệu đường tiêu hoá (buồn nôn, nôn, bụng chướng hơi) và hô hấp.

6. Nước tiểu đục do có nhiều bạch cầu và vi khuẩn, một số trường hợp có đái mù, đái máu. Xét nghiệm nước tiểu có nhiều bạch cầu, có protein niệu nhưng điển hình là số lượng ít (dưới 1g/24 giờ). Cây nước tiểu thường thấy trực khuẩn gram âm.

7. Máu có số lượng bạch cầu, bạch cầu đa nhân trung tính tăng. Máu lắng, CRP cũng tăng. Một số trường hợp cấy máu dương tính. Tăng urê, creatinin máu khi có suy thận.

8. Các thăm dò chẩn đoán khác thường được chỉ định để phát hiện các tình trạng bệnh lý gây tắc nghẽn và ứ trệ dòng nước tiểu, như phụt ngược bàng quang niệu quản, sỏi thận - tiết niệu và các bệnh lý có khả năng sửa chữa được khác. Thông thường, các thăm dò này cũng là chỉ định bắt buộc cho:

- Trẻ em, nam giới bị nhiễm khuẩn tiết niệu lần đầu,

- Các bệnh nhân bị nhiễm khuẩn tiết niệu có biến chứng hay có nhiễm khuẩn huyết,
- Các bệnh nhân nghi ngờ có sỏi thận - tiết niệu hay tắc nghẽn đường tiết niệu,
- Các bệnh nhân có đái máu kèm theo nhiễm khuẩn tiết niệu,
- Các bệnh nhân không đáp ứng với điều trị thường quy
- Các bệnh nhân bị nhiễm khuẩn tái đi tái lại

Phương pháp được chỉ định đầu tay hiện nay là siêu âm và chụp phim bụng không có thuốc cản quang, tiếp đến là chụp hệ tiết niệu có tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ. Nếu không phải là bắt buộc, nên tránh chỉ định các thăm dò có tiêm thuốc cản quang cho những bệnh nhân có creatinin máu trên 130 $\mu\text{mol/lit}$, đái tháo đường, mất nước hoặc cao tuổi để giảm nguy cơ suy thận cấp do dùng thuốc cản quang. Ngoài ra có thể thăm dò động học bàng quang - niệu đạo (bàng quang - niệu đạo đồ), đo nước tiểu tồn dư để đánh giá chi tiết bàng quang, niệu đạo và vùng nối. Soi bàng quang có thể cần thiết.

III. CHẨN ĐOÁN

1. Chẩn đoán xác định dựa vào các dấu hiệu lâm sàng gợi ý gồm sốt, rét run, đau hông lưng, đau góc sườn cột sống, có thể kèm buồn nôn, nôn. Ngoài ra còn có thể có đái buốt, đái rắt, đái đục. Chẩn đoán xác định dựa vào kết quả xét nghiệm nước tiểu, trong đó có nhiều bạch cầu; cấy nước tiểu có nhiều vi khuẩn; và có protein niệu.

Đối với các trường hợp điển hình, việc chẩn đoán xác định viêm thận bể thận cấp dựa vào số lượng bạch cầu niệu từ 10000/ml trở lên, kết quả cấy nước tiểu cho số lượng vi khuẩn từ 100000/ml trở lên. Theo Hội các bệnh nhiễm khuẩn Hoa Kỳ (IDSA), khi cấy nước tiểu có ≥ 10000 vi khuẩn/ml và trên lâm sàng có các dấu hiệu phù hợp là đủ để chẩn đoán viêm thận bể thận cấp. Đối với nam giới hoặc phụ nữ có thai, khi có các dấu hiệu gợi ý, có thể nghĩ tới chẩn đoán khi số lượng vi khuẩn trong nước tiểu thấp hơn, từ 1000 đến 9999/ml. Nói chung có thể dựa vào số lượng vi khuẩn trong nước tiểu được nuôi cấy để chẩn đoán chắc chắn tất cả các thể lâm sàng của nhiễm khuẩn tiết niệu. Nước tiểu cần được lấy giữa dòng vào lọ vô khuẩn và tốt nhất là được nuôi cấy ngay trong vòng 2 giờ sau khi lấy. Ngoài ra còn có thể có trụ bạch cầu, hồng cầu trong nước tiểu.

Phụ nữ có thai do tình trạng giảm co bóp của đường tiết niệu hoặc khi thai to gây chèn ép thường tăng nguy cơ bị viêm thận bể thận cấp, đôi khi có thể dẫn đến sảy thai. Đối với phụ nữ có thai, khi chỉ có dấu hiệu viêm bàng quang vẫn cần loại trừ viêm thận bể thận cấp (thể dưới ngưỡng lâm sàng).

Bệnh nhân đái tháo đường có nguy cơ bị viêm thận bể thận khí và hoại tử nút thận, dẫn đến sốc và suy thận. Hoại tử nút thận còn có thể gặp ở bệnh nhân nhiễm

trùng nặng có tắc nghẽn đường tiết niệu hoặc dùng thuốc giảm đau (ví dụ phenacetin). Bệnh nhân có thể đái ra máu đại thể, có khi đái ra cả cục tổ chức nứn thận.

Bệnh nhân phải để lưu ống thông bàng quang có nguy cơ bị nhiễm vi khuẩn niệu cao, thường là đa chủng.

Bệnh nhân suy giảm miễn dịch thường biểu hiện triệu chứng viêm thận bể thận kín đáo, không rầm rộ. Có tới 30-50% bệnh nhân ghép thận bị viêm thận bể thận cấp trong vòng 2 tháng sau ghép do dùng thuốc ức chế miễn dịch phối hợp với phụt ngược bàng quang niệu quản sau phẫu thuật.

2. Chẩn đoán phân biệt

- Áp xe quanh thận
- Áp xe trong ổ bụng
- Viêm túi mật
- Viêm ruột thừa
- Viêm phổi thùy dưới
- Thủng tạng rỗng...

IV. ĐIỀU TRỊ

Theo truyền thống, các bệnh nhân thường được điều trị nội trú trong bệnh viện bằng kháng sinh tĩnh mạch. Tuy nhiên hiện nay, người ta có thể điều trị thành công nhiều bệnh nhân bằng kháng sinh uống ngoại trú, khi bệnh nhân có biểu hiện bệnh lý không biến chứng, uống được, tuân thủ chế độ điều trị tốt và có thể đến khám lại sớm. Một chương trình điều trị khác có thể áp dụng là bắt đầu đợt điều trị trong bệnh viện bằng thuốc tiêm truyền tĩnh mạch và sau đó tiếp tục điều trị ngoại trú bằng thuốc uống.

1. Kháng sinh thường được bắt đầu sử dụng sau khi đã lấy nước tiểu để nuôi cấy. Để điều trị các loại vi khuẩn đường tiết niệu thường gặp, nhóm fluoroquinolon thường được lựa chọn đầu tiên, do tỷ lệ kháng thuốc thấp, thuốc có thể hấp thụ tốt qua đường tiêu hoá và thâm nhập rất tốt vào nhu mô thận. Một số fluoroquinolon cho kết quả điều trị trên lâm sàng tương đương khi dùng đường tĩnh mạch cũng như đường uống (ví dụ Ciprofloxacin, Pefloxacin). Tuy nhiên cần tránh sử dụng kháng sinh nhóm này cho phụ nữ có thai.

Amoxicillin-clavulanat, cephalosporin, trimethoprim-sulfamethoxazole đường uống có thể được sử dụng hiệu quả đối với các vi khuẩn nhạy cảm. Amoxicillin hoặc amoxicillin-clavulanat có thể dùng cho phụ nữ có thai hoặc cho những trường hợp viêm thận bể thận do vi khuẩn gram dương gây ra.

Đối với các bệnh nhân được điều trị trong bệnh viện với kháng sinh tĩnh mạch, có thể lựa chọn một trong 3 loại sau:

- Fluoroquinolon

- Aminoglycosid kèm theo hoặc không kèm theo ampicillin
- Cephalosporin phổ rộng hoặc thế hệ 3 kèm theo hoặc không kèm theo aminoglycosid

Các bệnh nhân bị viêm thận bể thận do cầu khuẩn gram dương có thể sử dụng ampicillin hoặc ampicillin - sulbactam (Unasyn) đơn độc hoặc phối hợp với một aminoglycosid. Nên tránh dùng aminoglycosid cho các bệnh nhân có bệnh thận trước đó.

Khi bệnh nhân hết sốt, lâm sàng cải thiện và có thể uống thuốc và nước được thì chuyển sang điều trị đường uống. Không nhất thiết phải sử dụng cùng một loại kháng sinh cho cả đường tiêm truyền và đường uống trong một đợt điều trị.

Thời gian điều trị kháng sinh có thể từ 7 đến 14 ngày (trung bình 10 ngày) đối với những người có tình trạng miễn dịch bình thường và không có bệnh lý phối hợp. Những người có suy giảm miễn dịch cần được điều trị từ 14 đến 21 ngày. Nếu có tổn thương nhu mô thận tạo thành những ổ áp xe nhỏ cần kéo dài thời gian điều trị kháng sinh hoặc điều trị thành nhiều đợt. Nam giới dưới 60 tuổi không có tắc nghẽn đường tiết niệu, bất thường giải phẫu hay viêm tuyến tiền liệt thường đáp ứng tốt với liệu trình kháng sinh 14 ngày. Nam giới có nhiễm khuẩn tiết niệu tái phát cần được điều trị 6 tuần. Nên cấy nước tiểu kiểm tra sau khi kết thúc liệu trình kháng sinh 1 đến 2 tuần.

Phụ nữ có thai bị viêm thận bể thận cần được điều trị trong bệnh viện để đảm bảo đủ lượng dịch vào và dùng kháng sinh tiêm truyền. Liệu trình kháng sinh cũng tương tự như đối với những bệnh nhân khác. Tuy nhiên, do tỷ lệ những phụ nữ này bị tái phát bệnh sau sinh khá cao, cần phải cấy nước tiểu theo dõi (tốt nhất là hàng tháng) hoặc uống thuốc sát khuẩn đường tiết niệu cho đến 4-6 tuần sau sinh.

2. Phát hiện và loại bỏ các yếu tố thuận lợi như tắc nghẽn đường tiết niệu làm giảm thiểu nguy cơ điều trị thất bại và tránh tái phát bệnh; điều chỉnh và kiểm soát tốt tình trạng tăng đường máu; đôi khi cần xem xét chỉ định cắt thận khi bệnh nhân nhiễm khuẩn không đáp ứng với điều trị.

3. Dinh dưỡng đảm bảo đủ nước, năng lượng, nhất là cho các bệnh nhân có sốt. Cân đối lượng dịch vào và ra cho những bệnh nhân có tắc nghẽn đường tiết niệu.

Có thể chỉ định chế độ ăn giảm đạm cho các bệnh nhân suy thận nặng nhưng không có phương tiện điều trị thay thế thận suy.

4. Phòng bệnh bằng thuốc kháng sinh không hiệu quả đối với các trường hợp có ống thông bàng quang để lưu. Loại bỏ các yếu tố thuận lợi, tránh các thủ thuật lên đường tiết niệu như đặt thông đái, soi bàng quang,... là biện pháp hiệu quả nhất để phòng bệnh. Trong trường hợp cần can thiệp lên đường tiết niệu, cần tuân thủ chặt chẽ các quy tắc vô khuẩn, giảm thiểu tới mức tối đa thời gian để ống thông lưu hoặc dùng hệ thống dẫn lưu kín có thể giúp làm giảm nguy cơ nhiễm khuẩn có triệu chứng.

B. VIÊM THẬN BỂ THẬN MẠN

I. ĐẠI CƯƠNG

Viêm thận bể thận mạn là tổn thương thận do tình trạng nhiễm khuẩn dai dẳng hoặc tái đi tái lại nhiều lần. Tình trạng bệnh lý này hầu như chỉ xuất hiện ở những người có các bất thường về giải phẫu ở đường tiết niệu, bao gồm tắc nghẽn, sỏi san hô, loạn sản thận, và nhất là phụt ngược bàng quang niệu quản. Đôi khi, chẩn đoán dựa vào các dấu hiệu X quang khi có nhiễm khuẩn tiết niệu tái phát ở người trẻ tuổi.

Viêm thận bể thận mạn tính đi kèm quá trình sẹo hoá thận từ từ, và có thể dẫn đến tình trạng suy thận mạn tính giai đoạn cuối. Một số trường hợp tình trạng sẹo hoá thận xuất hiện ngay ở bào thai khi có loạn sản thận do sự tưới máu bị khiếm khuyết.

Bệnh có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi nhưng thường gặp ở phụ nữ hơn nam giới.

Nguyên nhân gây bệnh thường là các vi khuẩn gram âm, hay gặp nhất là E. Coli; ngoài ra còn hay thấy Proteus, Klebsiella, cầu khuẩn gram dương, vi trùng bệnh viện, nấm.

Bệnh thường trở thành mạn tính khi có một hoặc một vài yếu tố thuận lợi như tắc nghẽn đường tiết niệu, các bất thường về giải phẫu và chức năng thận và đường tiết niệu hoặc các dị vật trong đường tiết niệu.

II. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

1. Tiền sử thường có những đợt nhiễm khuẩn tiết niệu tái đi tái lại nhiều lần, các bất thường giải phẫu hay chức năng thận - tiết niệu, sỏi, phụt ngược bàng quang - niệu quản...

2. Triệu chứng lâm sàng

Bệnh nhân thường đến khám bệnh với các triệu chứng của một đợt viêm thận bể thận cấp hoặc của một đợt viêm bàng quang. Thông thường các dấu hiệu này đã tái đi tái lại nhiều lần. Một số bệnh nhân có đái nhiều.

Khám lâm sàng giai đoạn đầu thường không có dấu hiệu thừa nước. Vùng hông lưng ấn đau. Nếu bệnh nhân đến khám ở giai đoạn muộn có thể thấy tăng huyết áp và/hoặc thiếu máu, hoặc các dấu hiệu khác của suy thận mạn tính. Bệnh nhân suy thận nặng có thể có phù.

3. Triệu chứng cận lâm sàng

Xét nghiệm nước tiểu có thể có nhiều bạch cầu hoặc tế bào mủ.

Cấy nước tiểu thường có vi khuẩn gram âm như E. Coli hay Proteus.

Protein niệu dương tính là dấu hiệu tiên lượng không tốt.

Có thể tăng urê và creatinin máu.

Phân ly chức năng cầu ống thận xuất hiện tương đối sớm.

Thăm dò hình ảnh: Chụp hệ tiết niệu có tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch có thể khẳng định chẩn đoán khi có hình ảnh đài thận giãn và bị tù đầu với các vùng sẹp hoá ở vỏ thận. Có thể thấy giãn niệu quản và giảm kích thước thận.

Ghi bàng quang - niệu đạo đồ trong khi đi tiểu có thể phát hiện phụt ngược bàng quang niệu quản vào bể thận và giãn niệu quản ở trẻ em bị phụt ngược nặng.

Chụp xạ hình thận với phóng xạ phát hiện tổn thương sẹp ở thận.

Nội soi bàng quang thấy các dấu hiệu phụt ngược ở lỗ niệu quản.

Siêu âm thận có thể phát hiện sỏi.

CT scan cũng có thể là một phương pháp chẩn đoán có giá trị.

III. CHẨN ĐOÁN

1. Chẩn đoán xác định dựa vào:

- Tiền sử có nhiều đợt bệnh tái đi tái lại
- Có yếu tố thuận lợi chưa được loại bỏ hoặc không loại bỏ được
- Đợt bệnh có triệu chứng trên lâm sàng: dấu hiệu của viêm thận bể thận cấp hoặc của viêm bàng quang cấp
- Bạch cầu niệu nhiều, có thể có tế bào mủ, vi khuẩn niệu, protein niệu
- Phân ly chức năng cầu thận và ống thận
- Thăm dò hình ảnh thấy bờ thận gồ ghề, biến dạng hệ thống đài bể thận, kích thước thận nhỏ hơn bình thường nhưng không đồng đều 2 bên.

2. Chẩn đoán phân biệt

- Một số nguyên nhân gây đái nhiều
- Thận thiếu sản bẩm sinh
- Viêm thận kẽ
- Suy thận mạn tính

IV. ĐIỀU TRỊ

Đối với các trường hợp không có triệu chứng lâm sàng, cần có kết quả cấy nước tiểu ít nhất là 2 lần với số lượng vi khuẩn $\geq 100000/\text{ml}$ trước khi quyết định điều trị. Đối với những bệnh nhân có thông bàng quang lưu, sỏi thận tiết niệu hoặc tắc nghẽn chưa được loại bỏ, chỉ điều trị kháng sinh khi có triệu chứng nhiễm khuẩn tiết niệu. Cấy lại nước tiểu sau khi kết thúc điều trị 1 tuần để đánh giá hiệu quả điều trị.

Điều trị các đợt bệnh cấp tính tương tự viêm thận bể thận cấp, với loại kháng sinh, liều lượng và thời gian dùng thích hợp, tốt nhất là theo kháng sinh đồ. Thường phải dùng kháng sinh nhiều đợt. Tránh sử dụng các loại kháng sinh có độc tính đối với thận cho các bệnh nhân có suy thận. Nếu có ứ mủ bể thận có thể phải xem xét chỉ định phẫu thuật.

Ngoài ra cần loại bỏ các yếu tố thuận lợi khi có thể và kiểm soát tốt huyết áp.

Tài liệu tham khảo

1. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition 2005
2. Massry & Glasscock's Textbook of Nephrology 4th edition 2001
3. Brenner's The Kidney 2003
4. Robert W. Schrier's Manual of Nephrology 6th edition 2005
5. Cambell's Urology 9th edition 2007
6. www.umvf.org
7. <http://www.youtube.com/edu>
8. <http://mdsalutis.blogspot.com/2009/09/urinary-tract-infection-pyelonephritis.html>
9. <http://www.ncemi.org>
10. Magnus Andersson, Bernt Eric Uhlin, Erik Fällman. The Biomechanical Properties of *E. coli* Pili for Urinary Tract Attachment Reflect the Host Environment. *Biophys J.* 2007 November 1; 93(9): 3008–3014
11. David S. Y. Ong, Marijke M. Kuyvenhoven, Liset van Dijk, Theo J. M. Verheij. Antibiotics for respiratory, ear and urinary tract disorders and consistency among GPs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008 62(3):587-592
12. Tej K. Mattoo. Are prophylactic antibiotics indicated after a urinary tract infection? *Curr Opin Paediatr.* 2009 April; 21 (2): 203-206
13. van Nieuwkoop C, van't Wout JW, Spelt IC, Becker M, Kuijper EJ, Blom JW, Assendelft WJ, van Dissel JT. Prospective cohort study of acute pyelonephritis in adults: safety of triage towards home based oral antimicrobial treatment. *J Infect.* 2010 Feb;60(2):114-21
14. Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Francioli M. Oral vs intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infections: a prospective randomized clinical trial. *Arch Intern Med.* 1999 Jan 11;159(1):53-8
15. Cees van Nieuwkoop, Jan W van't Wout, Willem JJ Assendelft, Henk W Elzevier, Eliane MS Leyten, Ted Koster, G Hanke Wattel-Louis, Nathalie M Delfos, Hans C Ablij, Ed J Kuijper, Jan Pander, Jeanet W Blom, Ida C Spelt, Jaap T van Dissel. Treatment duration of febrile urinary tract infection (FUTIRST trial): a randomized placebo-controlled multicenter trial comparing short (7 days) antibiotic treatment with conventional treatment (14 days). *BMC Infect Dis.* 2009; 9: 131
16. K. G. Naber, L. Llorens, K. Kaniga, P. Kotey, D. Hedrich, R. Redman. Intravenous Doripenem at 500 Milligrams versus Levofloxacin at 250 Milligrams, with an Option To Switch to Oral Therapy, for Treatment of Complicated Lower Urinary Tract Infection and Pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 September; 53(9): 3782–3792
17. Leonard Leibovici, Liat Vidal, Mical Paul. Aminoglycoside drugs in clinical practice : an evidence-based approach. *J Antimicrob Chemother* 2009, 63: 246-251