

NHIỄM TRÙNG NIỆU Ở PHỤ NỮ CÓ THAI

Nguyễn Hoàng Đức*

URINARY TRACT INFECTIONS IN PREGNANCY

Urinary tract infections frequently complicate pregnancy with their concomitant morbidities. Asymptomatic bacteriuria (ASB), if left unrecognized and untreated, frequently progresses to pyelonephritis, and is associated with preterm delivery and low birth weight infants. A possible association exists between ASB and cognitive delay. Pyelonephritis is a serious medical condition in pregnancy and poses a significant medical risk to maternal, and, therefore, fetal well-being. Patients should be treated immediately and failure of response should be evaluated promptly. Close observation is necessary to detect complications, such as septic shock and respiratory insufficiency. When afebrile for 48 hours, patients may be discharged home with increased surveillance for the duration of the pregnancy. The risk of recurrence may be minimized with suppression therapy, or alternatively, monthly urine cultures

Nhiễm trùng niệu (NTN) là bệnh thường gặp ở phụ nữ có thai với tỉ lệ mắc mới (incidence) khoảng 8%.^(1,2) Trong số đó, 1–2% số bệnh nhân có triệu chứng NTN và 2 – 13% không biểu hiện triệu chứng NTN.⁽³⁾ Những thay đổi sinh lý trong thai kỳ khiến phụ nữ mang thai dễ bị NTN. Do tác động chống co thắt của progesterone và sự chèn ép của tử cung lên bàng quang, khả năng tống thoát của bàng quang suy giảm làm tăng thể tích nước tiểu tồn lưu và tăng nguy cơ ngược dòng bàng quang–niệu quản. Ngoài ra, sự thay đổi độ lọc cầu thận trong quá trình mang thai làm tăng độ cô đặc glucose-niêu và tính chất kiềm của nước tiểu cũng tạo thuận lợi cho vi trùng phát triển.⁽⁴⁾ Nếu không điều trị, NTN sẽ đưa đến những biến chứng viêm thận–bể thận, trẻ sinh thiếu cân, sinh non và đôi khi đưa đến thai chết lưu.⁽⁵⁾ Theo McDermott, nguy cơ tương đối bị chậm phát triển và trì trệ tâm thần ở trẻ có mẹ nhiễm trùng niệu trong thai kỳ cao hơn 1,31 lần so với nhóm trẻ mẹ không có nhiễm trùng niệu trong thai kỳ (khoảng tin cậy 95%: 1,12-1,54). Nếu phụ nữ có thai mắc bệnh nhưng không điều trị nhiễm trùng niệu, trẻ sinh ra có nguy cơ tương đối chậm phát triển và trì trệ tâm thần là 1,22 lần cao hơn (khoảng tin cậy 95%: 1,02-1,46) so với những trẻ mà mẹ được điều trị nhiễm trùng niệu.⁽⁶⁾ Do đó việc phát hiện sớm và điều trị tích cực NTN ở phụ nữ có thai rất quan trọng.

NTN ở phụ nữ có thai được chia làm 3 loại: khuẩn niệu không triệu chứng, viêm bàng quang, và viêm thận–bể thận cấp.⁽⁷⁾

Khuẩn niệu không triệu chứng

Tiêu chuẩn kinh điển chẩn đoán “khuẩn niệu không triệu chứng” gồm:^(4,5,7)

- Bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng của nhiễm trùng niệu
- Cây nước tiểu có trên 10^5 khuẩn vi trùng/1 mL nước tiểu trong hai lần cấy liên tiếp
- Chỉ hiện diện duy nhất một chủng vi khuẩn gây bệnh phổ biến của đường tiết niệu như *Escherichia coli* (chiếm 80–90% trường hợp), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus agalacticae*, *Staphylococcus saprophyticus*

Tuy nhiên một số nghiên cứu gần đây cảnh báo với số lượng từ 10^2 – 10^3 khuẩn vi trùng/mL nước tiểu đã đủ khả năng gây viêm thận–bể thận cấp ở phụ nữ có thai.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Tỉ lệ mắc mới “khuẩn niệu không triệu chứng” ở phụ nữ có thai tương đương phụ nữ không có thai, từ 2–14%.^(10,11) Các yếu tố thúc đẩy khuẩn niệu không triệu chứng gồm: tình trạng kinh tế-xã hội kém, lớn tuổi, sinh nhiều lần, hành vi tính dục nguy cơ cao hoặc thai phụ có tiền sử nhiễm trùng niệu ở tuổi thiếu nhi. Tỉ lệ hiện mắc (prevalence) khuẩn niệu không triệu chứng tăng đáng kể ở những thai phụ có bệnh đái tháo đường, thiếu máu hồng cầu hình liềm, suy giảm miễn dịch, bất thường giải phẫu hệ tiết niệu và chấn thương tủy sống.⁽¹²⁾

Ở phụ nữ có thai, nếu không điều trị, 20–40% số trường hợp khuẩn niệu không triệu chứng sẽ diễn tiến đến viêm thận–bể thận cấp. Ở thuận tập phụ nữ không có thai, tỉ lệ này chỉ khoảng 1–2%. Nếu điều trị thích hợp, chỉ 3% số trường hợp khuẩn niệu không triệu chứng diễn tiến đến viêm thận–bể thận cấp.⁽¹³⁾

Hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ đề nghị tầm soát khuẩn niệu không triệu chứng ở mọi phụ nữ có thai bằng cây nước tiểu vào thời điểm từ tuần 12–16 của thai kỳ.^(14,15) Nếu kết quả cây nước tiểu dương tính thì đây là thời điểm thuận lợi nhất để điều trị và đảm bảo an toàn cho suốt thai kỳ còn lại.⁽¹³⁾ Xét nghiệm nước tiểu với que nhúng (dipstick) có độ nhạy chẩn đoán nhiễm trùng niệu từ 50–92% và giá trị tiên đoán âm tính 99,2%.⁽¹⁶⁾ Tuy nhiên để có chẩn đoán dương tính, xét nghiệm với que nhúng đòi hỏi số lượng khuẩn vi trùng trong nước tiểu phải từ 10^5 /mL trở lên.⁽⁸⁾ Do khuynh hướng hiện nay là

*Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM

cố gắng phát hiện tình trạng khuẩn niệu không triệu chứng khi số lượng khuẩn vi trùng còn thấp, nên xét nghiệm nước tiểu với que nhúng chưa thể thay thế việc cấy nước tiểu trong nỗ lực tầm soát tình trạng này ở phụ nữ có thai.⁽⁴⁾

Smaill và cộng sự qua một tổng phân tích đã chứng minh có thể dùng nhiều loại kháng sinh khác nhau điều trị khuẩn niệu không triệu chứng với hiệu quả tương đương nhau.⁽¹⁷⁾ Điều trị với kháng sinh phổ rộng là chủ yếu vì chưa dự đoán được chủng vi khuẩn gây bệnh ở thời điểm bắt đầu điều trị. Các yếu tố phải lưu ý khi lựa chọn kháng sinh là khả năng kháng thuốc của vi khuẩn trong cộng đồng, dược động học của thuốc, tác dụng phụ, thời gian điều trị và giá thành điều trị.⁽¹⁸⁾

- Kháng sinh nhóm β -lactam: do những thay đổi dược động học trong thai kỳ nên nồng độ huyết tương của thuốc giảm đi 50%.⁽⁵⁾ Ngoài ra khả năng kháng thuốc của chủng *E. coli* có thể đến 60%.⁽⁸⁾ Trong nhóm này, cephalexin và penicillin là hai thuốc thường dùng trong thai kỳ nhất.
- Nitrofurantoin là kháng sinh lý tưởng và an toàn trong thai kỳ.⁽⁷⁾ Do tỉ lệ kháng thuốc rất thấp nên đây là kháng sinh được dùng nhiều nhất điều trị nhiễm trùng niệu ở phụ nữ có thai.⁽¹⁹⁾ Tuy nhiên nitrofurantoin có tác dụng kém với chủng *Proteus* và có nhiều tác dụng phụ lên hệ tiêu hóa.⁽⁷⁾
- Trimethoprim-sulfamethoxazole chống chỉ định dùng trong 3 tháng đầu thai kỳ do tác động ức chế chuyển hóa folat của thuốc có thể gây khuyết tật ống thần kinh của thai.
- Sulfonamide không được dùng trong 3 tháng cuối thai kỳ vì nguy cơ tổn thương não do vàng da sơ sinh và do những tác động lên chuyển hóa folat của thuốc.
- Fluoroquinolone có thể gây nguy cơ bệnh khớp ở trẻ sơ sinh nên chống chỉ định dùng trong thai kỳ.^(5,10)

Thời gian điều trị kháng sinh ở phụ nữ có thai ít nhất 7 ngày.^(4,5,12,20) Nếu sau 7 ngày vi trùng vẫn còn hiện diện trong nước tiểu, tiếp tục sử dụng một đợt 7–14 ngày kháng sinh cùng loại hoặc khác loại, tùy thuộc hướng dẫn của kháng sinh đồ. Hiện nay chưa đủ chứng cứ ủng hộ việc sử dụng kháng sinh chỉ kéo dài 3 ngày trong điều trị khuẩn niệu không triệu chứng ở phụ nữ có thai.⁽²¹⁾

Sau khi điều trị hết vi trùng trong nước tiểu, bệnh nhân vẫn cần cấy nước tiểu hàng tháng cho đến hết thai kỳ do khả năng tái phát lên đến

30%.^(8,13,20,22,23) Nếu tái nhiễm với cùng một chủng vi khuẩn hoặc tái phát với chủng vi khuẩn mới, phải điều trị đầy đủ như lần nhiễm khuẩn trước, dựa trên kết quả kháng sinh đồ. Để tránh tái phát, có thể cân nhắc cho bệnh nhân sử dụng kháng sinh hàng ngày liều thấp (cephalexin 125–250mg; nitrofurantoin 50–100mg) liên tục đến sau sinh.⁽²⁴⁾ Tuy nhiên sử dụng cephalosporin kéo dài có thể gây nhiễm nấm *Candida* mạn tính ở âm đạo.⁽⁵⁾

Viêm bàng quang

Biểu hiện của viêm bàng quang cấp gồm tiểu gấp, tiểu nhiều lần, tiểu đau, tiểu mủ, tiểu máu và không kèm triệu chứng toàn thân. Cấy nước tiểu có trên 10^5 khuẩn vi khuẩn/mL.⁽⁷⁾ Khác với khuẩn niệu không triệu chứng, tình trạng viêm bàng quang không làm tăng nguy cơ viêm thận–bể thận cấp ở phụ nữ có thai. Đa số các trường hợp viêm bàng quang xảy ra ở những thai phụ chưa hề có tình trạng khuẩn niệu trước đó nên việc tầm soát không làm giảm được tỉ lệ mắc mới ở phụ nữ có thai.⁽²⁵⁾ Yếu tố nguy cơ viêm bàng quang trong thai kỳ tương tự như với các bệnh nhân khuẩn niệu không triệu chứng. Ngoài ra còn một số yếu tố nguy cơ khác như tiền sử nhiễm *Chlamydia trachomatis*, sử dụng các thuốc gây nghiện.⁽²⁶⁾

Do các chủng vi khuẩn gây viêm bàng quang giống như vi khuẩn gây khuẩn niệu không triệu chứng nên cách điều trị và theo dõi cũng tương tự.

Một số phụ nữ có triệu chứng viêm bàng quang cấp nhưng cấy nước tiểu không có vi khuẩn. Nếu bệnh nhân chưa hề dùng kháng sinh trước đó thì khả năng bị hội chứng niệu đạo rất cao. Nên cấy dịch niệu đạo tìm *Chlamydia* để chẩn đoán xác định và điều trị thích hợp.⁽²⁷⁾

Viêm thận–bể thận cấp

Viêm thận–bể thận cấp xảy ra ở 1–2% số phụ nữ có thai.⁽²⁸⁾ Đây là loại nhiễm trùng niệu nguy hiểm trong thai kỳ vì có thể gây nhiều biến chứng cho thai phụ. Ngoài các yếu tố nguy cơ tương tự như trong viêm bàng quang cấp, viêm thận–bể thận dễ xảy ra ở những thai phụ có tiền sử viêm thận–bể thận, có bất thường giải phẫu hệ tiết niệu hoặc có sỏi niệu.⁽¹³⁾ Gần 67% số trường hợp viêm thận–bể thận chỉ xảy ra trong 6 tháng cuối thai kỳ; 4% xảy ra trong 3 tháng đầu thai kỳ và 27% xảy ra sau sinh.⁽⁸⁾ Do tư thế giải phẫu của tử cung khi mang thai có khuynh hướng nghiêng và chèn ép sang phải nên đa số viêm thận–bể thận ảnh hưởng đến thận phải nhiều hơn thận trái.⁽⁴⁾

Bảng 1 – Kháng sinh tĩnh mạch trong viêm thận–bể thận ở phụ nữ có thai^(37,38)

Kháng sinh	Liều	Nguy cơ thai kỳ
Ampicillin + Gentamycin	2g mỗi 6 giờ	Loại B
Gentamycin	2mg/kg khởi đầu, sau đó 1,7mg/kg chia 3 liều	Loại C
Ampicillin-sulbactam	3g mỗi 6 giờ	Loại B
Ceftriaxone	1g mỗi 24 giờ	Loại B
Cefuroxime	0,75 – 1,5g mỗi 8 giờ	Loại B
Cefazolin	1 – 2g mỗi 6 – 8 giờ	Loại B
Mezlocillin	3g mỗi 6 giờ	Loại B
Piperacillin	4g mỗi 8 giờ	Loại B

Loại B: nghiên cứu trên động vật không ảnh hưởng thai nhưng chưa có nghiên cứu nhóm chứng ở người
 Loại C: chưa có nghiên cứu nhóm chứng ở người, nghiên cứu ở động vật có ảnh hưởng đến thai

Bệnh nhân viêm thận–bể thận cấp có biểu hiện toàn thân râm rộ: sốt, đau hông lưng, đau góc sườn–sống, lạnh run, nôn hoặc buồn nôn và đôi khi có thêm triệu chứng tiểu đau buốt nhiều lần.⁽¹³⁾ Chẩn đoán xác định khi cấy nước tiểu có trên 10^4 khuẩn của một chủng vi khuẩn/mL nước tiểu giữa dòng.⁽²⁹⁾ Các chủng vi khuẩn gây bệnh thường gặp: *E coli* chiếm 70–80% trường hợp. *Klebsiella pneumoniae* và *Proteus* ít gặp hơn nhưng là những chủng vi khuẩn dễ gây tái phát bệnh.⁽³⁰⁾ Viêm thận–bể thận cấp là nguyên nhân hàng đầu gây sốc nhiễm trùng ở phụ nữ có thai.⁽³¹⁾ Tỷ lệ sinh non ở thai phụ viêm thận–bể thận cấp từ 6–50% tùy thuộc tuổi thai ở thời điểm mắc bệnh và loại kháng sinh điều trị.⁽¹³⁾

Giá trị của cấy máu rất giới hạn vì đa số chủng vi khuẩn phân lập được từ máu không khác với chủng vi khuẩn phân lập từ nước tiểu.⁽³²⁾ Ngoài ra, MacMillan đã chứng minh 90% số trường hợp vi khuẩn gây bệnh nhạy với kháng sinh điều trị ban đầu; chỉ 2% trường hợp vi khuẩn phân lập từ máu và 3% trường hợp vi khuẩn phân lập từ nước tiểu không nhạy và cần đổi kháng sinh mới.⁽³³⁾ Theo tác giả chỉ nên cấy máu khi bệnh nhân sốc nhiễm trùng, sốt trên 39°C hoặc có dấu hiệu suy hô hấp.

Khoảng 25% số thai phụ viêm thận–bể thận cấp có tình trạng suy thận thoáng qua (giảm ít nhất 50% độ thanh thải creatinin).⁽³⁴⁾ Ngoài ra bệnh nhân có thể bị giảm kali–máu, thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng LDH do tán huyết.⁽⁷⁾ Các rối loạn này sẽ tự ổn định sau khi điều trị nhiễm trùng. Viêm thận–bể thận còn kích hoạt đáp ứng viêm của cơ thể phóng thích interleukin-6 và interleukin-8 gây tổn thương xơ hóa nhu mô thận.⁽³⁵⁾ Theo Horcajada, sự phóng thích interleukin sẽ giảm đi nhanh chóng trong vòng 6 giờ và trở về bình thường 24 giờ sau khi dùng kháng sinh.⁽³⁶⁾ Do đó để hạn chế tổn thương nhu mô thận, sau khi có chẩn đoán lâm sàng, nên bắt đầu dùng ngay kháng sinh phổ rộng đường tĩnh mạch

(bảng 1). Kháng sinh hàng đầu là cephalosporin thế hệ thứ nhất.⁽²³⁾ Khi sử dụng kháng sinh nhóm aminoglycoside ở những bệnh nhân suy thận, nên thận trọng theo dõi điều chỉnh nồng độ thuốc trong huyết tương.

Sau khi dùng kháng sinh thích hợp, 75% số bệnh nhân hết triệu chứng và hết lạnh run trong vòng 48 giờ; 95% hết sốt trong vòng 72 giờ.^(13,23) Nếu sau 72 giờ dùng kháng sinh bệnh nhân chưa đáp ứng lâm sàng chứng tỏ vi khuẩn kháng thuốc, hoặc bệnh nhân có sỏi tiết niệu hoặc có dị dạng đường tiết niệu. Trong tình huống này, nên thêm vào hoặc thay thế kháng sinh nhóm aminoglycoside và thực hiện xét nghiệm hình ảnh đường tiết niệu. Ở phụ nữ có thai, độ nhạy chẩn đoán sỏi niệu của siêu âm rất kém.⁽³⁹⁾ Để phát hiện bất thường của đường tiết niệu, có thể chụp 1 phim duy nhất của hệ niệu 20–30 phút sau tiêm cản quang hoặc dùng MRI.⁽³⁹⁾

Sau khi hết sốt 48 giờ, có thể ngưng kháng sinh tĩnh mạch và tiếp tục duy trì kháng sinh uống trong 2 tuần. Cấy nước tiểu mỗi tháng cho đến hết thai kỳ để phát hiện sớm những trường hợp tái phát.⁽¹³⁾ Để giảm 95% khả năng tái phát, nên dùng kháng sinh liều thấp mỗi ngày (nitrofurantoin 10mg/ngày) liên tục đến 4–6 tuần sau sinh.⁽⁴⁰⁾

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Delzell JE, Jr., Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician* 2000;61:713-21.
2. Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. *Am Fam Physician* 1999;59:1225-34, 37.
3. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:537-43.
4. Connolly A, Thorp JM, Jr. Urinary tract infections in pregnancy. *Urol Clin North Am* 1999;26:779-87.
5. Christensen B. Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? *J Antimicrob Chemother* 2000;46 Suppl 1:29-34; discussion 63-5.
6. McDermott S, Callaghan W, Szejbek L, Mann H, Daguise V. Urinary tract infections during pregnancy and mental retardation and developmental delay. *Obstet Gynecol* 2000;96:113-9.
7. Mittal P, Wing DA. Urinary tract infections in pregnancy. *Clin Perinatol*

- 2005;32:749-64.
8. Le J, Briggs GG, McKeown A, Bustillo G. Urinary tract infections during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2004;38:1692-701.
 9. Lenke RR, VanDorsten JP, Schiffrin BS. Pyelonephritis in pregnancy: a prospective randomized trial to prevent recurrent disease evaluating suppressive therapy with nitrofurantoin and close surveillance. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:953-7.
 10. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:279-82.
 11. Millar LK, Cox SM. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:13-26.
 12. Ovalle A, Levancini M. Urinary tract infections in pregnancy. *Curr Opin Urol* 2001;11:55-9.
 13. Wing DA. Pyelonephritis. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:515-26.
 14. Antimicrobial therapy for obstetric patients. In: Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologists: [ACOG Technical Bulletin No 17]; 1998.
 15. Guide to clinical preventive services. Periodic updates. In: Rockville: Agency for Healthcare Quality and Research; 2004:[AHRQ Publication #04-IP003].
 16. Rouse DJ, Andrews WW, Goldenberg RL, Owen J. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria of pregnancy to prevent pyelonephritis: a cost-effectiveness and cost-benefit analysis. *Obstet Gynecol* 1995;86:119-23.
 17. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD000490.
 18. Nicolle LE. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. *Am J Med* 2002;113 Suppl 1A:35S-44S.
 19. Huang ES, Stafford RS. National patterns in the treatment of urinary tract infections in women by ambulatory care physicians. *Arch Intern Med* 2002;162:41-7.
 20. Gilstrap LC, 3rd, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:581-91.
 21. Villar J, Lydon-Rochelle MT, Gulmezoglu AM, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000491.
 22. Tan JS, File TM, Jr. Treatment of bacteriuria in pregnancy. *Drugs* 1992;44:972-80.
 23. Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy: treatment options for optimal outcomes. *Drugs* 2001;61:2087-96.
 24. Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992;14:810-4.
 25. Harris RE, Gilstrap LC, 3rd. Cystitis during pregnancy: a distinct clinical entity. *Obstet Gynecol* 1981;57:578-80.
 26. Pastore LM, Savitz DA, Thorp JM, Jr., Koch GG, Hertz-Picciotto I, Irwin DE. Predictors of symptomatic urinary tract infection after 20 weeks' gestation. *J Perinatol* 1999;19:488-93.
 27. Renal and urinary tract disorders. In: Cunningham F, Gant N, Lenevo K, eds. 21st ed. New York: McGraw Hill; 2001:1251-72.
 28. Gilstrap LC, 3rd, Cunningham FG, Whalley PJ. Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study. *Obstet Gynecol* 1981;57:409-13.
 29. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*. *Clin Infect Dis* 1999;29:745-58.
 30. Dunlow S, Duff P. Prevalence of antibiotic-resistant uropathogens in obstetric patients with acute pyelonephritis. *Obstet Gynecol* 1990;76:241-4.
 31. Mabie WC, Barton JR, Sibai B. Septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;90:553-61.
 32. Velasco M, Martinez JA, Moreno-Martinez A, et al. Blood cultures for women with uncomplicated acute pyelonephritis: are they necessary? *Clin Infect Dis* 2003;37:1127-30.
 33. MacMillan MC, Grimes DA. The limited usefulness of urine and blood cultures in treating pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:745-8.
 34. Whalley PJ, Cunningham FG, Martin FG. Transient renal dysfunction associated with acute pyelonephritis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1975;46:174-7.
 35. Haraoka M, Senoh K, Ogata N, Furukawa M, Matsumoto T, Kumazawa J. Elevated interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring and/or vesicoureteral reflux. *J Urol* 1996;155:678-80.
 36. Horcajada JP, Velasco M, Filella X, et al. Evaluation of inflammatory and renal-injury markers in women treated with antibiotics for acute pyelonephritis caused by *Escherichia coli*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:142-6.
 37. Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD002256.
 38. Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, Millar LK. A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;92:249-53.
 39. Butler EL, Cox SM, Eberts EG, Cunningham FG. Symptomatic nephrolithiasis complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;96:753-6.
 40. Sandberg T, Brorson JE. Efficacy of long-term antimicrobial prophylaxis after acute pyelonephritis in pregnancy. *Scand J Infect Dis* 1991;23:221-3.