

Lasten pyelonefriitin etiologia ja mikrobilääkeherkkyys 2008–2010 ja 2018–2020

Lääketieteellinen tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:
Mikko Kylmänen

29.5.2023
Turku

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Kandidatutkielma / Pro gradu -tutkielma / Lisensiaatintutkielma

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ

Oppiaine: Lastentaudit

Tekijä: Mikko Kylmänen

Otsikko: Lasten pyelonefriitin etiologia ja antibioottiherkkyys

Ohjaajat: LT, erikoislääkäri Lauri Ivaska, professori Ville Peltola

Sivumäärä: 36 sivua

Päivämäärä: 29.5.2023

Virtsatieinfektiot ovat tavallisimpia lasten sairastamia tulehdussairauksia. Kuten aikuisilla, myös lapsilla virtsatieinfektio on tytöillä poikia tavallisempi lukuun ottamatta kaikista nuorimpia, alle 1-vuotiaita lapsia, joilla virtsatieinfektioita esiintyy yhtä paljon molemmilla sukupuolilla. Virtsateiden synnynnäinen rakennepoikkeavuus lisää merkittävästi lapsen riskiä sairastaa toistuvia virtsatieinfektioita, minkä vuoksi kaikille kuumeisen virtsatieinfektion sairastaneille lapsille tehdään virtsateiden ultraäänitutkimus. *Escherichia coli* on yleisin virtsatieinfektion aiheuttaja lapsilla. Lapsen kuumeinen virtsatieinfektio eli pyelonefriitti hoidetaan pääsääntöisesti alkuvaiheessa sairaalassa suonensisäisellä mikrobilääkkeellä. Yleisin empiirisesti käytettävä mikrobilääke on kefuroksiimi. Vastasyntyneillä käytetään empiirisenä antibioottina yleensä ampisilliinin ja gentamysiinin yhdistelmää.

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää eri bakteerilajien yleisyys lasten pyelonefriitin aiheuttajana sekä arvioida bakteerien herkkyyttä eri antibiooteille. Erityisenä kiinnostuksen kohteena tutkimuksessa oli bakteerien antibioottiresistenssissä mahdollisesti tapahtuneet muutokset ajanjaksojen 2008–2010 ja 2018–2020 välillä. Tutkimus oli luonteeltaan retrospektiivinen. Pyelonefriitin vuoksi Turun yliopistollisen keskussairaalan (Tyks) lasten infektio-osastolla olleiden potilaiden tiedot haettiin sähköisestä sairauskertomusjärjestelmästä ja analysoitiin.

Tutkimuksen aineisto koostui 408 Tyksissä vuosina 2008–2010 (n=222) ja 2018–2020 (n=186) lasten infektio-osastolla hoidetusta pyelonefriitin sairastaneesta potilaasta. Lasten infektio-osastolla näytettäisiin hoidettavan aiempaa enemmän hyvin nuoria, imeväisikäisiä lapsia. Vuosina 2008–2010 hoidettiin 44 (19,8 %) alle 3 kk ikäistä lasta ja vuosina 2018–2020 61 (32,8 %) lasta. Yleisin virtsatieinfektion aiheuttaja aineiston lapsilla oli *E. coli* 314 tapauksella (84 % viljelypositiivisista tapauksista). Seuraavaksi yleisempiä aiheuttajia olivat *E. faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus*-lajit, *P. aeruginosa*, *E. cloacae* ja *K. oxytoca*. ESBL-kantoja löydettiin tässä tutkimuksessa yhteensä 12 tapausta, 2/222 (0,9 %) ajanjaksolla 2008–2010 ja 10/186 (5,4 %) ajanjaksolla 2018–2020. Ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0.001$, khiin neliötesti). Kefuroksiimiresistenttien bakteerien osuus kasvoi ajanjaksojen välillä, samoin kuin ampisilliiniresistenttien bakteerin osuus alle yhden kuukauden ikäisten lasten tapauksista. Kefuroksiimia käytettiin empiirisenä antibioottina noin 90 %:ssa tapauksista.

Kefuroksiimiherkkydeltään alentuneiden bakteerikantojen osuuden todettiin lisääntyneen seuranta-aikana. Tähän tärkeimpänä selityksenä on bakteerikantojen mikrobilääkeherkkyyden tulkintaan käytettävän standardin muutos amerikkalaisesta Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) järjestelmästä eurooppalaiseen European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST) systeemiin Tyksin mikrobiologialla vuonna 2011. Moniresistenttien ESBL-kantojen havaittiin yleistyneen. Tutkimuksen löydökset vastaavat hyvin yleistä käsitystä maailmanlaajuisesta mikrobilääkeresistenssin yleistymisestä. Mikäli tavallisten virtsatieinfektioita aiheuttavien bakteereiden beetalaktaamiresistenssi jatkossa edelleen lisääntyy, voi tämä muutos olla tarpeellista huomioida myös empiiristen antibioottien valinnassa.

Avainsanat: Virtsatieinfektio, pyelonefriitti, antibioottiresistenssi, mikrobilääkeresistenssi

Sisällysluettelo

1	JOHDANTO	1
1.1	Lasten virtsatieinfektioiden esiintyvyys	1
1.2	Lasten virtsatieinfektion oireet	1
1.3	Lasten virtsatieinfektion määritelmä ja patogeneesi ja taudinaiheuttajat	1
1.3.1.	Määritelmä ja patogeneesi	1
1.3.2.	Virtsatieinfektion aiheuttajat.....	2
1.4	Lasten virtsatieinfektion riskitekijöitä	3
1.5.	Lasten virtsatieinfektion diagnostiikka	5
1.6	Lasten virtsatieinfektion hoito	6
1.7	Mikrobilääkeresistenssi	7
1.7	Kuvantaminen	10
1.8	Mikrobilääkeprofylaksian käyttö.....	11
1.8.1.	Mikrobilääkeprofylaksian hyöty	11
1.8.2.	Mikrobilääkeprofylaksian potilasvalinta	12
1.8.3.	Mikrobilääkeprofylaksian toteutus	12
2	MENETELMÄT	14
3	TULOKSET	15
3.1	Potilaat.....	15
3.2	Diagnostiikka	16
3.3	Bakteerit	16
3.4	Mikrobilääkeresistenssi ja -herkkyys	18
3.4.1.	E. coli	18
3.4.2.	Muut bakteerit.....	19
3.4.1.	ESBL.....	20
3.4	Hoito	22
3.5	Virtsateiden poikkeavuudet ja muut komorbiditeetit	23
4	POHDINTA	25
4.1	Potilaat.....	25
4.2	Bakteerit	25
4.3	Mikrobilääkeresistenssi	25
4.4	Diagnostiikka	26
4.5	Mikrobilääkehoito	26
4.6	Lopuksi	27

1 Johdanto

1.1 Lasten virtsatieinfektioiden ilmaantuvuus

Oireinen virtsatieulehdus, virtsatieinfektio (VTI), on tavallisimpia bakteerien aiheuttamia lasten infektioitauteja. Virtsatieinfektiot aiheuttavat noin 5–15 % lasten päivystyskäynneistä ja ovat siten yleisimpiä lasten päivystykseen hakeutumisen syitä. (1,2)

Eniten lasten virtsatieinfektioita todetaan alle vuoden ikäisillä imeväisillä. Imeväisiän jälkeen virtsatieinfektioiden ilmaantuvuus vähenee sekä tyttö- että poikalapsilla. Pojilla ilmaantuvuus laskee huomattavasti enemmän ja nopeammin kuin tytöillä ja leikki-ikästä alkaen virtsatieinfektio on pääsääntöisesti tyttöjen tauti. (3,4)

1.2 Lasten virtsatieinfektion oireet

Virtsatieinfektion oirekuva vaihtelee lapsen iän ja infektion tason mukaan. Lasten virtsatieinfektiot jaetaan rakkotasoisiiin infektioihin (kystiitti) ja munuaistasoisiiin infektioihin (pyelonefriitti) kuten aikuisilla. (5)

Imeväisillä ja alle 1 vuoden ikäisillä pikkulapsilla mahdollisia virtsatieinfektion epäspesifisiä oireita ovat kuume, väsymys, ärtyneisyys, huono syöminen, oksentelu ja ripuli. Joskus imeväisen ainoa oire on kuume, minkä tulisi kuitenkin riittää herättämään epäily infektiosta. (6) Leikki- ja kouluikäisillä lapsilla virtsatieinfektioon liittyy usein virtsateihin viittaavia paikallisoireita, kuten tihentynyt virtsaamistarve, kirvely virtsatessa sekä virtsaamispakko. Pyelonefriittiin voi liittyä myös kuume sekä selkä- tai kylkikipu. (7,8) Jos lapselle nousee korkea kuume, hänen yleistilansa heikkenee nopeasti ja virtsan lisäksi verestä voidaan osoittaa bakteerikasvua, kyseessä on urosepsis eli samanaikainen virtsatieinfektio ja verenmyrkytys. Urosepsis on harvinainen kaikenikäisillä lapsilla, vaikka suurin osa tapauksista todetaan imeväisillä. (9,10)

1.3 Lasten virtsatieinfektion määritelmä, patogeneesi ja taudinaiheuttajat

1.3.1. Määritelmä ja patogeneesi

Virtsatieinfektiolla tarkoitetaan tilaa, jossa virtsateissä on bakteereita, tai joskus harvoin hiivaa, ja henkilöllä on tästä johtuvia oireita. (11) Virtsan esteetön virtaus anatomisesti normaaleissa virtsateissä huuhtelee tavallisesti mahdolliset virtsateihin päässeet mikrobit tehokkaasti ulos, ennen kuin ne ehtivät alkaa lisääntyä ja aiheuttaa oireisen infektion. (4,12)

Lapsilla, imeväisiä lukuun ottamatta, bakteerien aiheuttama virtsatieinfektio on käytännössä aina nouseva infektio. Siinä ulkoisten suku- ja virtsaelinten ihoa kolonisoivat, tavallisesti suoliston normaaliflooraan kuuluvat bakteerit pääsevät siirtymään alavirtsateihin virtsaputken kautta. Virtsateiden sisälle päästyään bakteerit leviävät virtsateiden alaosista ylöspäin rakkoo ja mahdollisesti edelleen munuaisia kohti.

Lähinnä vastasyntyneillä ja muutaman kuukauden ikäisillä imeväisillä virtsatieinfektio saattaa kehittyä bakteerien kulkeutuessa verenkierron välityksellä (hematogeeninen reitti, hematogeeninen infektio) virtsateiden ylimpään osaan eli munuaisiin. (13) Tyttöjen virtsaputki on lyhyempi kuin poikien, mikä helpottaa mikrobien nousemista tytön virtsateihin. Tämän vuoksi tytöt ovat imeväisiän jälkeen alttiimpia virtsatieinfektioille kuin pojat. (14)

Oireettomalla bakteerivirtsaisuudella tarkoitetaan tilannetta, jossa virtsasta voidaan osoittaa bakteerikasvua, mutta henkilöllä ei ole kliinisiä oireita eikä virtsassa todeta valkosoluja eli pyuriaa merkinä tulehduksesta. (4) Oireetonta bakteerivirtsaisuutta on arvioitu esiintyvän noin yhdellä sadasta lapsesta. Sitä ei tarvitse hoitaa, eikä sitä tule siksi seuloa lapsilta. (15–17)

Akuutti pyelonefriitti on munuaisparenkyymiin levinnyt virtsatieinfektio, johon tyypillisesti liittyy systeemisiä tulehduksen merkkejä, kuten korkea plasman C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuus ja kuume. Kuumetta pidetään hyvänä munuaistason infektion indikaattorina, jonka vuoksi käsitteitä kuumeinen virtsatieinfektio ja akuutti pyelonefriitti käytetään usein synonyymeinä. (18)

Munuaiseen levinnyt bakteeritulehdus aiheuttaa tulehduksen akuuttivaiheessa munuaiskudoksen merkittävää turvotusta ja kudostuhoa. Hoitamattomana tulehdustila voi johtaa munuaisten pysyvään vaurioitumiseen, munuaisarpien muodostumiseen ja munuaistoiminnan pysyvään heikkenemiseen. (19) Suurin riski munuaisvaurion syntymiselle on imeväisillä, mutta munuaisvaurio voi syntyä missä iässä tahansa. (20) Tästä syystä lapsilla virtsatieinfektion diagnostiikka on erityisen tärkeää, sillä munuaistason infektion sairastavat lapset ovat erityisessä riskissä saada pysyvän munuaisvaurion ja siten myös riskissä munuaisvauriosta seuraaviin pitkäaikaishaittoihin. (5)

1.3.2. Virtsatieinfektion aiheuttajat

Ylivoimainen enemmistö virtsatieinfektioista on muutaman tyypillisen bakteerilajin aiheuttama. Infektion aiheuttava bakteerikanta on lähes aina löydettävissä potilaan ulosteesta. (11,21) Valtaosa kaikista aiheuttajista on gram-negatiivisia sauvabakteereja. (19) Yleisin

virtsatieinfektioita aiheuttava bakteeri sekä lapsilla että aikuisilla on *Escherichia coli*, joka aiheuttaa noin 80–90 % lasten virtsatieinfektioista. (6,14) Muita mahdollisia taudinaiheuttajia lapsilla ovat mm. klebsiellat, enterobakteerit, enterokokit, *Proteus mirabilis* ja *Pseudomonas aeruginosa*. (3,6,11,22)

Vain pieni osa lasten virtsatieinfektioiden aiheuttajista on gram-positiivisia kokkibakteereita, kuten stafylo-, strepto- tai enterokokkeja. (14,23) *Staphylococcus saprophyticus* -bakteeria lukuun ottamatta stafylokokin löytyminen viittaa yleensä virtsanäytteen kontaminaatioon. (24) Gram-positiivisen bakteerin aiheuttama munuaistason infektio saattaakin viitata piilevään virtsateiden rakenteelliseen tai toiminnalliseen ongelmaan tai heikentyneeseen immunitettiin. (14,23) Lapsilla, joilla on jokin virtsateiden rakenteellinen poikkeavuus, on muutenkin arvioitu taudinaiheuttajan olevan keskimääräistä useammin jokin muu bakteeri kuin *E. coli*. (25) Lisäksi tällaisten lasten virtsanäytteistä löydetään harvinaisia ja epätavallisia virtsatiepatogenejä useammin kuin terveiltä lapsilta. (26,27)

1.4 Lasten virtsatieinfektion riskitekijöitä

Suurimmalla osalla virtsatieinfektion sairastaneista lapsista ei voida osoittaa mitään altistavia tekijöitä. (28) Lapset sairastavat virtsatieinfektioita eniten ensimmäisen elinvuotensa aikana. Lapsen kasvaessa virtsatieinfektion todennäköisyys vähitellen pienenee. (29) Nuorta ikää voidaan siten pitää virtsatieinfektion riskitekijänä. (30,31) Vaipan käyttö ja erityisesti huono vaippahygienia saattavat lisätä virtsatieinfektion riskiä, mutta asiaa on tutkittu vähän. (32,33)

Ympärileikkauksen tiedetään suojaavan poikalasta virtsatieinfektioilta. Ympärileikkaus vähentää huomattavasti virtsatieinfektion ilmaantuvuutta ensimmäisen elinvuoden aikana (RR 0.1-0.3), mutta tätä vanhemmilla poikalapsilla suojaava vaikutus on suhteellisen pieni. (34,35) Suomessa ympärileikataan vain hyvin pieni osa poikalapsista: vuosittain lääketieteellisistä syistä arviolta 2000 lasta ja ei-lääketieteellisistä syistä noin 400 lasta. (36,37) Myös rintaruokinta saattaa suojata imeväisikäistä virtsatieinfektioilta, mutta myös sen suojaava vaikutus katoaa ensimmäisen elinvuoden aikana. (31,38)

Vesikoureteraalinen refluksi (VUR) eli virtsan retrogradinen virtaus virtsarakosta takaisin ylävirtsatieihin (yhteen tai molempiin virtsajohtimiin ja munuaisiin) on yleensä lapsuusiässä todettava virtsateiden poikkeavaan toimintaan liittyvä ilmiö, joka näyttää lisäävän uusiutuvan virtsatieinfektion, pyelonefriitin ja munuaisparenkyymien vaurion riskiä riippuen refluksen vaikeusasteesta. (31,39) Primaarinen vesikoureteraalinen refluksi todetaan harvoin ennen

syntymää tehtävässä sikiön ultraäänitutkimuksessa, ja se löytyykin usein virtsatieinfektion jälkeen tehtävissä kuvantamistutkimuksissa. (40)

Lievän (gradus I-II) vesikoureteraalisen refluksin, johon liittyy virtsan takaisinvirtaus, mutta ei ylävirtateiden laajenemista, ei katsota vaativan hoitoa. (24) Vaikeampi (gradus III-V) vesikoureteraalinen refluksi puolestaan saattaa altistaa virtsatietulehduksille. (41,42) Refluksi parantuu usein itsestään ilman mitään hoitoa. Virtsanjohdinta laajentavista reflukseista keskimäärin joka toinen paranee seurannan aikana ilman kirurgista hoitoa. Lievempiasteisen refluksin paranemistaipumus on vielä parempi. (43–45)

Ummetus lisää virtsatieinfektion riskiä lapsilla. (46,47) Sitä todetaan useammin lapsilla, jotka ovat sairastaneet virtsatieinfektion, kuin virtsatieinfektioita sairastamattomilla verrokeilla. (46) Lapsella, joka on sairastanut virtsatieinfektion ja jolla on lisäksi ummetusta, voidaan usein todeta samanaikaisesti sekä rakon että suolen toimintahäiriö. Suolen toimintahäiriö ilmenee tyhjentämistä vaikeuksina (ummetus, tuhriminen) ja rakon toimintahäiriö erilaisina alavirtsateiden oireina, kuten kirvelynä virtsatessa, virtsaamispaikkona, tihentyneenä virtsaamistarpeena, päiväaikaisena virtsainkontinenssina, tiputteluna, rakon tyhjentämisen viivästyneenä ja virtsaretentiona. (48,49) Peräsuolen ja alavirtsateiden anatominen läheisyys sekä yhteydet hermotuksessa selittävät osittain, miksi päällekkäinen toimintahäiriö kehittyy. (49,50)

Virtsatieinfektion aiheuttava bakteeri on yleensä peräisin henkilön omasta ulosteesta. (21) Suoliston läpikulkuajan pidentyessä ummetuksen vuoksi ulosteen bakteerikuorma kasvaa, minkä seurauksena ulosteperäisen, uropatogeenisen bakteerikannan riski kulkeutua virtsateihin suurentuu. (51) Toisaalta ulosteesta täyteen pakkautunut paksusuoli voi painaa alempia virtsatietä ja estää virtsarakon riittävän tyhjentymisen. Kun virtsarakko ei tyhjene kokonaan, virtsaa jää seisomaan virtsateihin pitkäksi aikaa. Kun virtsa pysyy virtsateissa paikoillaan, virtsateihin pääsevät bakteerit pääsevät lisääntymään virtsassa. Siten puolestaan virtsatieinfektion riski saattaa lisääntyä. Ummetuksen hoito vähentää virtsatieinfektion riskiä lapsilla, joilla on ummetustaipumus. (52–54)

1.5. Lasten virtsatieinfektion diagnostiikka

Taulukko 1. Virtsan näytteenottomenetelmät ja tulosten tulkinta TYKS Lasten ja nuorten klinikan ohjeen mukaan.

Näytteenottomenetelmä	Merkitsevän bakteerikasvun raja, (1 näytettä)	Merkitsevän bakteerikasvun raja, (2 näytettä)	Virtsan leukosyytit	Muuta huomioitavaa
Rakkopunktio	kaikki bakteerikasvu		$\geq 50^6 / 1$	
Katetrinäyte	$\geq 10^5 / 1$		$\geq 50^6 / 1$	
Pussivirtsa		$\geq 10^5 / 1$	$\geq 50^6 / 1$	Suurin kontaminaatoriski
Keskivirtsa (PLV)	$\geq 10^5 / 1$		$\geq 50^6 / 1$	

Lapsen virtsatieinfektiota epäiltäessä on diagnoosin perustuttava lapsen oireisiin sekä virtsan bakteeriviljelyyn. (55,56) Erityisesti imeväisikäisillä infektion oireet voivat kuitenkin olla vähäiset ja oireena voi olla pelkkä kuume. Tämän vuoksi virtsatieinfektiota tulee osata epäillä riittävän herkästi ja tutkia lapsen virtsanäyte, kun oireille ei löydy muuta syytä. (57,58) Natiivivirtsanäytteessä todettavat bakteerit ja leukosyytit puoltavat virtsatieinfektion diagnoosia, mutta diagnoosin vahvistaminen edellyttää aina merkittävän bakteerikasvun osoittamista virtsan bakteeriviljelyssä. (58)

Virtsatieinfektioiden luotettavan diagnostiikan edellytyksenä on huolellinen, oikeaoppinen näytteenottotekniikka ja näytteen kontaminaation välttäminen. (59) Diagnostiikka on erityisen vaativaa imeväisillä, sillä näytteenottoon liittyy suuri kontaminaation riski. (58) Turun yliopistollisessa keskussairaalassa lapselta otetaan virtsanäytteeksi keskivirtsa-, katetrivirtsa- pussivirtsa- tai rakkopunktionäyte. (60)

Pussivirtsanäytteitä käytetään virtsatieinfektion seulontatutkimuksissa imeväisikäisillä lapsilla (nitriitti, leukosyytit) näytteenottomenetelmän helppouden vuoksi. Pussivirtsanäytteen ainoa suositeltu käyttöaihe sellaisenaan onkin virtsatieinfektion poissulkeminen. (61) Positiivinen seulontanäytteen löydös edellyttää jatkotutkimuksia ja muiden näytteenottomenetelmien hyödyntämistä. (62)

Rakkopunktiota pidetään luotettavimpana virtsanäytteenottomenetelmänä. Siinä virtsaa kerätään neulan ja ruiskun avulla suoraan virtsarakosta vatsan ihon ja vatsanpeitteiden läpi. Rakkopunktio on muista virtsankeräysmenetelmistä poiketen steriili toimenpide, ja siten oikein suoritettuna näytteen kontaminaatoriski on hyvin pieni verrattuna muihin menetelmiin. Rakkopunktiolla kerätyssä virtsanäytteessä virtsatiepatogeenin kasvu on aina merkitsevää riippumatta bakteeripesäkkeiden määrästä. (63–65) Muulla menetelmällä kerätyn näytteen positiivinen seulontalöydös tai bakteeriviljelylöydös tulisikin aina varmistaa rakkopunktionäytteen bakteeriviljelyllä (Taulukko 1). Tätä varmistavaa rakkopunktionäytettä ei kuitenkaan käytännössä aina oteta, etenkin vanhemmilta lapsilta, toimenpiteen invasiivisuuden ja epämukavuuden vuoksi, edellyttäen, että empiiriselle hoidolle on saatu johdonmukainen hoitovaste. (59)

1.6 Lasten virtsatieinfektion hoito

Suurin osa lasten kuumeettomista virtsatieinfektioista voidaan hoitaa kotona suun kautta otettavalla mikrobilääkekuurilla. Tähän käyttöön soveltuvia antibioottivaihtoehtoja ovat amoksisilliini-klavulaanihappo (40 mg/kg/vrk), sulfa-trimetopriimi (8 mg/kg/vrk) tai kefaleksiini (50 mg/kg/vrk). (66) Vanhempien tyttöjen virtsatieinfektioiden hoidossa voidaan yleensä käyttää samoja antibiootteja kuin aikuisten hoidossa. (67)

Jos lapsella todetaan pyelonefriittiin viittaavia löydöksiä, kuten korkea kuume ja korkea CRP-pitoisuus ja lapsi on selvästi sairas, hoito aloitetaan yleensä sairaalassa suonensisäisellä antibiootilla. Hoidon aloittaminen sairaalassa on myös perusteltua, jos suun kautta otettava lääkitys ei muista syistä, esimerkiksi oksentelun vuoksi, toteudu kotona luotettavasti. (21,68) Myös pienten imeväisten pyelonefriitin hoidon aloitus tapahtuu tavallisesti sairaalassa. (69)

Lapsen akuutin pyelonefriitin mikrobilääkehoidon viiveetön aloitus on ensisijaisen tärkeää munuaisen pysyvän vaurioitumisen riskin vähentämiseksi. Hoito pyritään aloittamaan 48 tunnin kuluessa kuumeen alkamisesta. (39) Koska virtsan bakteeriviljelyn vastausta ei yleensä tässä määräjassa ole käytettävissä, aloitetaan antibioottihoito lähes poikkeuksetta empiirisesti. (19)

Empiiristä mikrobilääkehoitoa suunniteltaessa tulee aina huomioida alueellinen mikrobilääkeresistenssin tilanne. (70,71) Ennen virtsan bakteeriviljelyn vastauksen saapumista kannattaa empiirinen antibioottihoito suunnata *E. colia* vastaan, sillä se on ylivoimaisesti yleisin virtsatieinfektion aiheuttaja. (72) Jotta antibioottia voidaan suositella ensilinjan

empiiriseksi hoidoksi virtsatieinfektioon, alueellisen resistenssin ei tulisi ylittää > 20 % tasoa todennäköisimmän taudinaiheuttajan osalta. (73)

Lasten akuutin pyelonefriitin hoidon aloituksessa käytettävät mikrobilääkkeet on esitetty virtsatieinfektioiden Käypä Hoito -suosituksessa. (65) Yli kuukauden ikäisten lasten kuumeisen virtsatietulehduksen hoitoon suositellaan kefuroksiimia (100 mg/kg/vrk) kolmena annoksena vuorokaudessa. Suonensisäinen hoito voidaan tarvittaessa aloittaa kefuroksiimin sijaan myös kerran vuorokaudessa annettavalla keftriaksonilla (80 mg/kg/vrk). (39) Vastasyntyneillä ampicilliini-gentamysiiniyhdistelmä on kefuroksiimia turvallisempi vaihtoehto suuremman enterokokkiriskin vuoksi. (74,75)

Suonensisäistä antibioottihoitoa jatketaan, kunnes bakteeriviljely ja herkkyysmääritykset ovat käytettävissä ja lapsen vointi on parantunut. (21) Lasten akuutin pyelonefriitin hoidon kestosta ei ole tehty ainuttakaan satunnaistettua vertailututkimusta. (76) Käypä Hoito -suosituksessa mikrobilääkehoidon suositeltu kokonaiskesto on 10 vuorokautta. (7–14 vrk). (65) Havainnoivista tutkimuksista alustavasti saatujen tulosten mukaan näyttäisi kuitenkin siltä, että 7 vuorokauden hoito ei olisi huonompi kuin nykyisin suositeltu 10 vuorokauden hoito. (76)

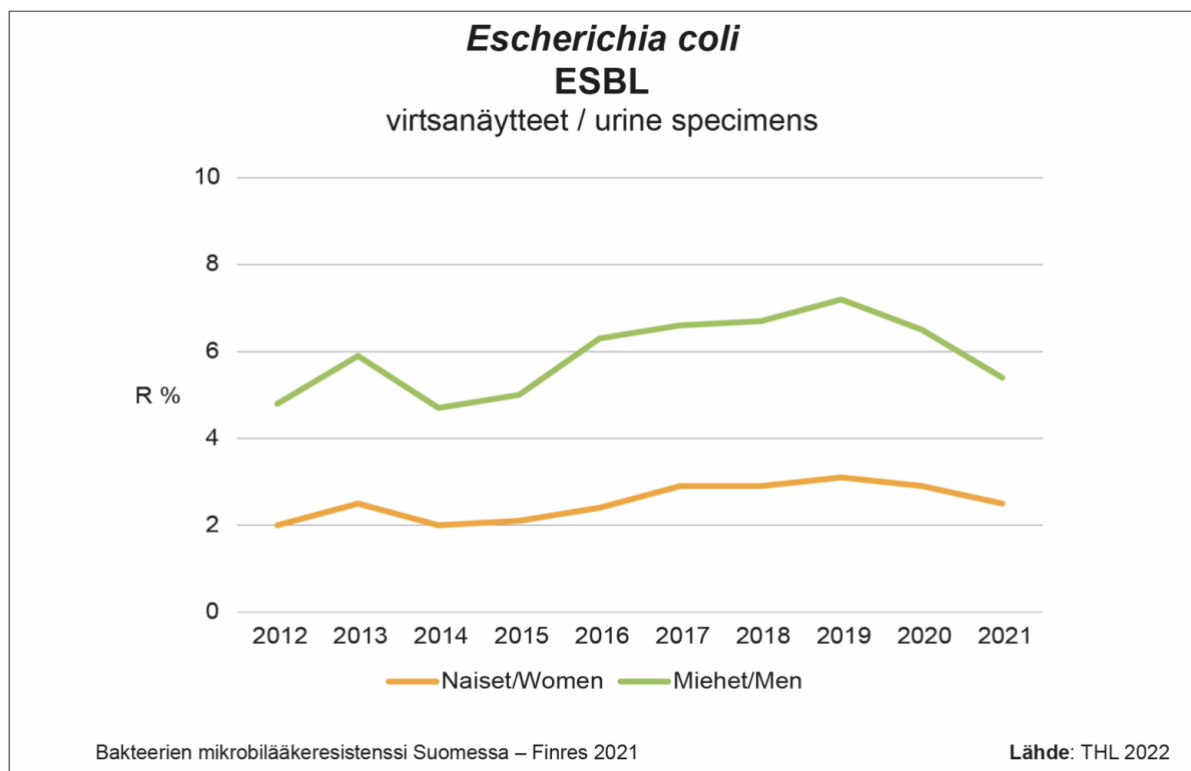
1.7 Mikrobilääkeresistenssi

Bakteerien lisääntyvä resistenssi antibiootteja vastaan ja antibioottien tehon heikkeneminen on vakava, maailmanlaajuinen terveysuhka, joka aiheuttaa merkittävää ylikuolleisuutta ja joka tulee ottaa erittäin vakavasti. (77,78) Antibioottiresistenssin lisääntymisen seurauksena tavalliset patogeenit ovat yhä useammin resistenttejä useille eri antibiooteille, minkä seurauksena tavallisista infektioista tulee vaikeasti hoidettavia. Erityisesti beetalaktaami- ja fluorokinoloniresistenssin lisääntyminen on johtanut vaikeasti hoidettavien bakteerinfektioiden yleistymiseen. Näiden antibioottiryhmien lääkkeitä käytetään hyvin yleisesti ensilinjan empiirisinä mikrobilääkkeinä monien eri bakteeri-infektioiden hoidossa, ja siten resistenssin yleistyminen näitä antibiootteja vastaan johtaa yhä useammin empiirisen hoidon epäonnistumiseen ja pahimmillaan jopa potilaan kuolemaan. (78) Suomessa ja muissa Pohjoismaissa antibioottiresistenssi on vähäisempää verrattuna Keski-Eurooppaan ja muuhun maailmaan. Suomessa bakteerien herkkyys yleisesti käytössä oleville antibiooteilla on pysynyt hyvänä, vaikka suunta onkin huolestuttava. (79–81)

Mikrobilääkeresistenssiin liittyvä keskeinen ongelma on ns. moniresistenttien bakteerien eli MDR-bakteerien (MDR, multi-drug resistant) yleistyminen. Esimerkkejä moniresistenteistä

bakteereista ovat metisilliiniresistentit *Staphylococcus aureus*-bakteerit (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), laajakirjoista beetalaktamaasia tuottavat bakteerit (extended-spectrum beta lactamase, ESBL), vankomysiiniresistentit enterokokit (vancomycin-resistant enterococci, VRE) ja karbapenemaasia tuottavat enterobakteerit (carbapenemase-producing enterobacteria, CPE). Moniresistentti bakteerikanta on pitkälle erikoistunut erilaisten resistenssimekanismien hankintaan, minkä vuoksi tällaisella kannalla on resistenssiominaisuus monia eri ryhmiin kuuluvia mikrobilääkkeitä vastaan. Moniresistenttien kantojen virulenssi on kuitenkin yleensä samaa tasoa kuin herkkien kantojen virulenssi. Sairaalat ovat tavallisimpia moniresistenttien kantojen leviämisaikkoja, mutta tällaisen bakteerikannan kantajaksi voi tulla myös sairaaloiden tai muiden terveydenhuollon toimintayksiköiden ulkopuolella. Esimerkiksi ESBL-*E. coli* ja MRSA esiintyvät usein ja siten myös leviävät usein hoitoyksiköiden ulkopuolella. (82,83)

Enterobakteerien, kuten *E. colin* ja klebsiellojen resistenssi sekä kefalosporiineja että fluorokinoloneja vastaan on lisääntynyt koko 2000-luvun ajan ja tämän on arveltu johtuvan pitkälti maailmanlaajuisesta ESBL-entsyymiä tuottavien bakteerikantojen yleistymisestä. (80,81) ESBL on eri enterobakteerilajien, yleisimmin *E. colin* ja *Klebsiella pneumoniaen* tuottama entsyymi, joka kykenee hajottamaan beetalaktaamiantibiootteja (penisilliinejä, kefalosporiineja ja monobaktaameja) ja siten antaa entsyymiä tuottaville bakteerilajeille resistenssin näitä antibiootteja kohtaan. (84) On arvioitu, että nykyään valtaosa (yli 90 %) *E. colin* ja *Klebsiella*-lajien kolmannen polven kefalosporiiniresistenssistä johtuu ESBL-entsyymien tuotosta. Tämän vuoksi tilastoissa käytetään usein kolmannen polven kefalosporiiniresistenssiä ESBL:n ilmaantuvuuden markkerina. (82,84)



Kuva 1. ESBL:ää tuottavien virtsasta eristettyjen *E. coli* -kantojen osuuden kehitys vuosina 2012–2021 (kaikki ikäryhmät) (Lähde: Finres 2021, Bakteenien mikrobilääkeresistenssi Suomessa)

ESBL-ominaisuuden yleistyminen on hyvin merkittävä ja huolestuttava tekijä. ESBL-ominaisuus tekee bakteerista resistentin useille empiirisessä mikrobilääkehoidossa käytettäville ensilinjan antibiooteille. ESBL-*E. coli* kannat ovat beetalaktaamien lisäksi usein resistenttejä myös monille muille mikrobilääkeryhmille (esim. fluorokinolonit, trimetopriimi, aminoglykosidit). (84)

ESBL-bakteerien kantajuus on 90-luvulta alkaen lisääntynyt hiljalleen kaikkialla maailmassa. Kantajuuden yleisyys vaihtelee kuitenkin suuresti maanosittain. Kaakkois-Aasiassa arviolta 75 % väestöstä kantaa jotain ESBL-kantaa suolistossaan, mutta Euroopassa keskimäärin vain 5 % väestöstä. (85) Suomessa ESBL:n ilmaantuvuus on suurentunut samaa tahtia kuin muuallakin Euroopassa. (86) ESBL-*E. coli*en osuus virtsakannoista on kuitenkin ollut vielä viime vuosina Suomessa verrattain alhaisella tasolla: naisilla keskimäärin 2,9 % ja miehillä 6,5 %, mutta suunta on hitaasti nouseva. (81) Myös ESBL-kantojen osuus kaikista *K. pneumoniae* -kannoista on ollut noususuuntainen (Kuva 1). Kefuroksiimiresistenssin on arvioitu nousseen vuoden 2011 3,8 %:n tasolta vuonna 2020 tasolle 5,2 %. (81) Vuonna 2016 TYKS:n kliinisistä *E. coli* -virtsalöydöksistä 3,4 % oli resistenttejä 3. polven kefalosporiineille. (85)

Virtsan *E. coli*-kantojen trimetopriimiresistenssi on noussut hitaasti, mutta alittaa edelleen 20 % tason, minkä vuoksi se soveltuu vielä toistaiseksi empiiriseen käyttöön rakkotasoisten infektioiden hoidossa. Nitrofurantoiini- ja mesillinaamiresistenssi on virtsakannoilla edelleen harvinaista (Finres 2020 raportissa 0,5 % ja 5,1 %). (81)

Fluorokinoloniresistenssi naisten *E. coli*-kannoilla on ollut 7,3 % ja miehillä 15,1 %. (81) Fluorokinolonit ovat tehokkaita, laajakirjoisia antibiootteja, jotka tunkeutuvat hyvin mm munuaisparenkyymiin, ja joita siten suositetaan aikuisten pyelonefriittien hoidossa, mutta niiden käyttöön liittyy merkittäviä resistenssiongelmia. Fluorokinoloneilla on myös merkittäviä tuki- ja liikuntaelimestön sekä hermoston haittavaikutuksia. *E. coli*-kantojen fluorokinoloniresistenssi on yleistynyt viime vuosina. ESBL:ää tuottavat bakteerit ovat hyvin usein resistenttejä myös fluorokinoloneille, joten ESBL-kantojen yleistymisen saattaa osaltaan selittää myös fluorokinoloniresistenssin yleistymistä. (84) Fluorokinoloneja käytetään lasten virtsatieinfektioiden hoidossa vain harvoin. (87)

1.7 Kuvantaminen

Munuaisten ja virtsateiden rakennepoikkeavuudet lisäävät riskiä sairastua virtsatielehtäykseen. (88–91) Lapsen ensimmäinen virtsatieinfektio voi olla merkki virtsateiden rakenteellisesta poikkeavuudesta. (92) Epäilystä taustalla olevasta rakennepoikkeavuudesta lisäävät lapsen nuori sairastumisikä ja se, että sairastettu infektio on ollut munuaistasoinen. (93) Tämän vuoksi kuvantamista suositellaan merkittävien hoitoa vaativien rakennepoikkeavuuksien ja synnynnäisten munuaisten kehityshäiriöiden toteamiseksi kaikille lapsille ensimmäisen kuumeisen virtsatieinfektion jälkeen (66) sekä kaikille alle 2-vuotiaille lapsille minkä tahansa virtsatieinfektion jälkeen ja myös silloin, kun kyseessä on minkä tahansa virtsatieinfektion sairastanut leikki- tai kouluikäinen poika. Muita tutkimuksia ei tarvita, jos ultraäänitutkimuksen löydös on normaali. (65)

Miktiokystografiaa ei suositella tehtävän rutiininomaisesti kaikille lapsille ensimmäisen kuumeisen virtsatieinfektion jälkeen. Sitä kuitenkin suositellaan käyttämään osana jatkoselvittelyä, jos ultraäänitutkimuksessa todetaan hydronefroosia, munuaisarpiä tai muita virtsateiden kulkuesteeseen viittaavia löydöksiä. (94)

Virtsateiden synnynnäiset anomaliat ovat suhteellisen yleisiä ja yhdessä ne muodostavat kaikkein yleisimmän lapsilla todettavien epämuodostamien ryhmän. Kaikista lapsilla todetuista epämuodostumista noin 20–30 % ovat virtsateiden epämuodostumia. (95) Sikiöaikaisen

kaikututkimusseulonnan avulla havaitaan virtsateiden rakennepoikkeavuuksia noin 0,5–1 %:ssa raskauksista. (40) Virtsaelinten synnynäiset kehityshäiriöt todetaankin usein jo raskaudenaikaisissa sikiön rakenneultraäänitutkimuksissa, ja vain noin 15 %:lla poikkeavuus todetaan myöhemmin syntymän jälkeen esimerkiksi virtsatieulehduksen yhteydessä. (96)

Hydronefroosi eli vesimunuainen on yleisin virtsateiden kuvantamistutkimuksissa havaittava poikkeava löydös. Hydronefroosi ei varsinaisesti ole itsenäinen rakenteellinen poikkeavuus, vaan seurausta virtsateiden toiminnan tai rakenteen poikkeavuudesta. (97,98) Vain pienessä osassa tapauksista hydronefroosin taustalta löytyy jokin patologinen syy eli varsinainen rakenteellinen poikkeavuus. Usein hydronefroosi, jonka taustalta ei löydy rakennepoikkeavuutta, paranee itsestään lapsen kasvaessa ja virtsateiden kehittyessä. (97)

Yleisimpiä virtsateiden rakennepoikkeavuuksia ovat vesikoureteraalinen refluksi, munuaisaltaan ja virtsanjohtimen liitoskohdan ahtauma eli pyeloureteraalisen funktion obstruktio, ureteroseele, rakkulamunuainen (multikystinen munuainen), megaureter, uretraläppä, kaksoissysteemi (kahdentunut virtsanjohdin tai munuaisallas), ektooppinen ureter, uretraläppä ja toisen tai molempien munuaisten puuttuminen. (97–99) Osa vakavista rakennepoikkeavuuksista, kuten molempien munuaisten puuttuminen tai vaikea kudusrakenteen häiriintyminen (dysplasia) voi johtaa jo sikiöaikana virtsanerityksen vähentymisen vuoksi lapsiveden niukkuuteen (oligohydramnion) ja keuhkojen kypsymisen estymiseen. Vaikeissa tapauksissa nämä lapset kuolevatkin pian syntymän jälkeen keuhko-ongelmiin. (100)

1.8 Mikrobilääkeprofylaksian käyttö

1.8.1 Mikrobilääkeprofylaksian hyöty

Osalla virtsatieinfektion sairastaneista lapsista uusia virtsatieinfektioita voidaan ehkäistä pitkäaikaisella, jatkuvalla, profylaktisella mikrobilääkkeen käytöllä. (101,102) Mikrobilääkeprofylaksian kokonaisyöty on kuitenkin pieni ja osassa tutkimuksista profylaksia ei ole merkitsevästi vähentänyt virtsatieinfektioiden uusiutumista valikoimattomissa lapsipotilasaineistoissa. (102,103) Tuoreimpien satunnaistettujen vertailututkimuksien ja meta-analyysien perusteella mikrobilääkeprofylaksian käyttö näyttää kuitenkin vähentävän virtsatieinfektion uusiutumisia keskimäärin kolmanneksella sellaisissa tutkimuksissa, joissa lapsipotilaat on otettu mukaan tutkimukseen riippumatta vesikoureteraalisen refluksen esiintymisestä. (101,102)

Estolääkkeiden käyttö lisää mikrobilääkeresistenssiä, minkä vuoksi estolääkityksen aloittamisessa tulisi käyttää huolellista harkintaa. (102–105) Vaikka mikrobilääkeprofylaksia saattaa vähentää lapsen oireisten virtsatieinfektioiden uusiutumista, se ei näytä vähentävän isotooppikuvantamismenetelmillä (DMSA) havaittavia munuaisparenkymin vaurioita, kuten munuaisarpia. (106,107) Tämän vuoksi mikrobilääkeprofylaksian käyttö on ristiriitaista, sillä pysyvää munuaisvauriota pidetään tärkeimpänä päätetapahtumana, joka profylaksialla halutaan estää. (108) Vaikka vesikoureteraalisen refluksen on ajateltu altistavan yhdessä toistuvien pyelonefriittien kanssa merkittäville munuaisparenkyymivaurioille, ei lapsen erottelemineen sen mukaan, onko hänellä refluksi vai ei, kuitenkaan auta tunnistamaan potilasta, joka hyötyy profylaksiasta. (106)

1.8.2. Mikrobilääkeprofylaksian potilasvalinta

Profylaksiaa harkittaessa tulee huomioida useita tekijöitä, kuten lapsen ikä (imeväisille ja pikkulapsille profylaksia voidaan aloittaa herkemmin), virtsatieinfektion uusiutumiskerrat, vesikoureteraalisen refluksen vaikeusaste, virtsateiden muut rakennemuutokset, munuaisten toiminta ja arpimuutokset ja mahdollinen rakon ja suolen toimintahäiriö. (39) Vaikka profylaksia pyritään yleensä kohdentamaan lapsille, joilla on todettu virtsateiden rakenteellinen tai toiminnallinen poikkeavuus, voidaan estolääkitystä tarjota sellaisellekin lapselle, jonka virtsateiden rakenne on normaali, jos virtsatieinfektio uusiutuu puolen vuoden aikana kolmesti. (109)

Mikrobilääkeprofylaksia voi olla tilapäisesti tarpeen ensimmäisen sairastetun virtsatieinfektion ja jatkotutkimusten (ultraääni, miktiokystografia, munuaisten gammakuvaus) välillä, kunnes lopullinen hoitosuunnitelma voidaan laatia kuvantamistutkimusten löydösten perusteella. (110) Toisinaan mikrobilääkeprofylaksiaa voidaan käyttää pienentämään ensimmäisen virtsatieinfektion riskiä esimerkiksi lapsella, jolla on todettu synnyntäisen hydronefroosin taustalla vaikea vesikoureteraalinen refluksi ja joka saattaa reagoida suotuisasti operatiiviseen hoitoon. (111)

1.8.3. Mikrobilääkeprofylaksian toteutus

Nitrofurantoiinia pidetään tehokkaimpana virtsatieinfektioiden estolääkkeenä (101), eikä sen pitkäaikaiseen käyttöön liity mikrobilääkeresistenssin kehittymisen ongelmia. (112) Suomessa vuonna 2020 virtsanäytteistä tutkittujen nitrofurantoiinille resistenttien *E. coli*-kantojen osuus kaikista löydöksistä oli naisilla 0,5 % ja miehillä 0,9 %. (81) Nitrofurantoiini erittyy tehokkaasti virtsaan (113), minkä vuoksi se soveltuu VTI-profylaksiaan hyvin. Näistä

syistä sitä tavallisesti suositellaan ensisijaiseksi mikrobilääkeprofylaksian vaihtoehdoksi.

(114) Nitrofurantoiini ei kuitenkaan saavuta merkittäviä veri- ja kudospitoisuuksia, joten se ei sovellu kuumeisen virtsatieinfektion hoitoon. (62,115)

Nitrofurantoiini aiheuttaa muita estolääkkeitä useammin haittavaikutuksia, mikä saattaa johtaa muita estolääkkeitä useammin komplianssin ongelmiin ja lääkkeen käytön lopettamiseen. (112)

Yleisimpiä nitrofurantoiinin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia ovat maha-suolikanavan oireet, kuten pahoinvointi ja oksentelu. (116) Profylaksiassa nitrofurantoiinia käytetään 1–2 mg/kg kerta-annoksena iltaisin. (24) Estolääkityksen suositeltu kesto virtsatieinfektion jälkeen on yleensä 3–6 kuukautta kerrallaan. Imeväisillä ja rakennepoikkeavuuksia todettaessa voidaan käyttää myös pitempään jatkuvaa estolääkitystä. (11)

2 Menetelmät

Tutkimus toteutettiin retrospektiivisenä rekisteritutkimuksena. Tutkimuksen aineistona oli Turun yliopistollisessa keskussairaalassa lasten infektio-osastolla (UC9, aiemmin 415) hoidetut lapsipotilaat. Potilasaineiston poiminta toteutettiin valikoimalla osastolla vuosina 2008–2020 hoidetuista potilaista ne lapsipotilaat, joilla hoitajakson diagnoosiksi oli kirjattu potilastietojärjestelmään ICD-10-tautiluokituksen diagnoosikoodi N10 (akuutti pyelonefriitti). Tätä tutkimusta varten aineisto rajattiin potilastapauksiin vuosilta 2008–2010 ja 2018–2020.

Aineisto käytiin järjestelmällisesti läpi ja siitä poistettiin ylimääräiset tapaukset, joissa potilaasta oli tehty useampi diagnoosikirjaus saman hoitajakson aikana. Jos samalla potilaalla oli useita hoitajaksoja erillisten tautien vuoksi, ne sisällytettiin aineistoon mukaan erillisinä tapauksina.

Potilaskertomustekstit luettiin läpi ja niistä kerättiin tämän tutkimuksen kannalta oleelliset tiedot Excel-taulukkoon jatkokäsittelyä varten.

Bakteeriviljelylöydökset ja herkkyysmääritysten tulokset (herkkyyskategoriat S, I ja R) kerättiin Weblab Clinical-laboratoriojärjestelmästä. Tässä tutkimuksessa R- ja I-herkkyyskategorioihin kuuluneet bakteerit rinnastettiin keskenään ja käsiteltiin yhtenä herkkyysluokkana (osittain tai täysin resistentti).

Potilaiden ikäjakaumaa kuvailtiin molempien ajanjaksojen osalta erikseen käyttäen iän mediaania ja interkvartaaliväliä. Potilailta mitattuja korkeimman kuumeen ja CRP-arvon jakaumaa kuvattiin vastaavalla tavalla käyttäen mediaania ja interkvartaaliväliä (IQR). Eroa ESBL-kantojen esiintyvyydessä eri ajanjaksojen aikana tutkittiin tilastollisesti khiin neliötestillä (IBM SPSS Statistics, version 27, IBM Corp., Armonk, NY, USA).

3 Tulokset

3.1 Potilaat

Lopullinen aineiston laajuus oli 408 potilastapausta. Ajanjaksolla 2008–2010 tapauksia oli 222 ja ajanjaksolla 2018–2020 tapauksia oli 186. Koko potilasaineiston mediaani-ikä oli 0,6 vuotta (interkvartaaliväli 0,24–2,04 vuotta). Iän mediaani oli vuosina 2008–2010 0,85 vuotta (interkvartaaliväli 0,3–2,9) ja vuosina 2018–2020 huomattavasti pienempi, 0,38 vuotta (interkvartaaliväli 0,2–1,5). Tyttöjä aineistossa oli yhteensä 258 (63,2 %) ja poikia yhteensä 150 (36,7 %). Tyttöjä oli ensimmäisen ajanjakson aineistossa 147 (66,2 %) ja toisen ajanjakson aineistossa 111 (59,7 %). Alle 3 kk ikäisiä lapsia aineistossa oli yhteensä 105. Ensimmäisellä ajanjaksolla 44, ja toisella ajanjaksolla 61.

Alle 1 vuoden ikäisiä lapsia aineistossa oli yhteensä 257. Alle 1 vuoden ikäisistä lapsista 134 oli tyttöjä ja 123 poikia. Ensimmäisellä ajanjaksolla alle 1-vuotiaita tapauksista oli 126, näistä 71 tyttöjä ja 55 poikia. Toisella ajanjaksolla alle 1-vuotiaita tapauksia oli 131, näistä 68 poikia ja 63 tyttöjä.

Virtsateiden rakenteellinen poikkeavuus oli tiedossa yhteensä 54 potilaalla (13,2 %) sairaalaan tullessa, eikä näiden tapausten suhteellisessa osuudessa ollut merkittävää eroa kahden tarkasteltavan ajanjakson välillä: vuosina 2008–2010 näitä potilaita oli 28 (12,9 %) ja vuosina 2018–2020 potilaita oli 26 (14 %). Koko aineistossa 95 tapauksessa (23,3 %) potilas oli sairaalaantulovaiheessa tietävästi sairastanut aiemmin virtsatieinfektion. Ensimmäisen jakson 2008–2010 aikana tapauksia oli 50 (22,5 %), toisen jakson aikana 2018–2020 tapauksia oli 45 (24,2 %). Virtsateiden rakennepoikkeavuus oli tiedossa sairaalaan tulovaiheessa noin yhdellä kymmenestä potilaasta (2008-2010: n = 19, 8,6 %, ja 2018-2020: n = 17, 9,1 %). Vajaassa yhdessä tapauksessa kymmenestä potilaalla oli mikrobilääkeprofylaksia käytössä sairaalaan tullessa, vuosina 2008–2010 19 potilaalla (8,6 %) ja vuosina 2018–2020 17 potilaalla (9,1 %).

Potilailta mitattu korkein kuume oli hyvin samaa tasoa kahden eri ajanjakson välillä.

Kuumeen mediaani oli molempina ajanjaksoina hyvin lähellä 39 °C:n tasoa (39,2 °C vuosina 2008–2010 ja 38,9 °C vuosina 2018–2020). Myös mitattujen kuumearvojen hajonta oli hyvin samankaltainen (vuosina 2008–2010 interkvartaaliväli oli 38,6–39,9 °C, vuosina 2018–2020 interkvartaaliväli oli 38,4–39,4 °C).

Korkeimman mitatun CRP-arvon mediaani oli ensimmäisen ajanjakson 2008-2010 aikana jonkin verran korkeampi kuin toisen ajanjakson 2018-2020 aikana, mutta molempina ajanjaksoina CRP:n mediaani oli kuitenkin korkeampi kuin pyelonefriittiin viittaava raja-arvo (> 40 mg/l). Vuosina 2008–2010 korkeimman CRP:n mediaani oli 80 mg/l (interkvartaaliväli 44–163 mg/l) ja vuosina 2018–2020 66 mg/l (30–134 mg/l).

54 (13 %) potilaalla todettiin kertomustekstien perusteella olleen hoitojaksoa edeltävästi tai sen jälkeen ummetustaipumus, tai sairaalaan tullessa yksi potilaan oireista oli ummetus. Ensimmäisen ajanjakson aikana 2008–2010 ummetusta arvioitiin olleen 26 potilaalla (11,7 %) ja toisen ajanjakson aikana 28 potilaalla (15 %).

3.2 Diagnostiikka

Tässä aineistossa suurimmassa osassa tapauksista potilaalta kerättiin kaksi näytettä, n = 245 (60 %), mutta huomattavassa osassa tapauksia näytteitä oli kerätty vain yksi, n = 163 (40 %). Ylivoimaisesti yleisin virtsanäytteen keräysmenetelmä oli pussivirtsa, joka kerättiin vähintään kerran 258 tapauksessa (63,9 %). Toiseksi yleisin keräysmenetelmä oli keskivirtsanäyte, joka kerättiin vähintään kerran 107 tapauksista (26,5 %).

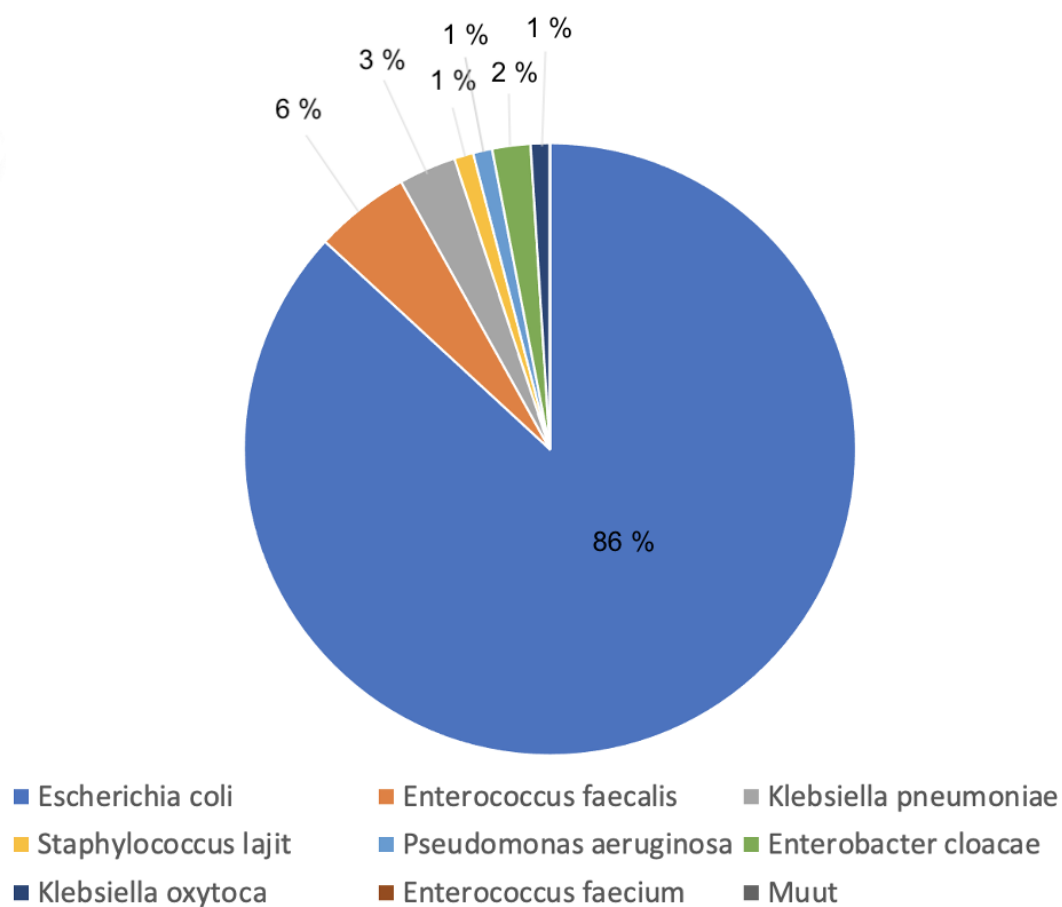
Rakkopunktio tehtiin yhteensä (joko yksinään tai varmistavana kakkosnäytteenä) 70 kertaa (17,3 %). Alle 1-vuotiailta lapsilta otettiin ensimmäisen ajanjakson aikana 33 (26,2 %) rakkopunktiota ja toisella ajanjaksolla rakkopunktio otettiin 37 (28,9 %) kertaa.

Virtsakatetrinäytteen kerääminen oli hyvin harvinainen näytteenottomenetelmä, sellainen kerättiin vain 5 kertaa tässä aineistossa (1,2 %). Neljässä tapauksessa näytteenottomenetelmää ei voitu päätellä lainkaan potilaskertomustekstistä tai laboratoriojärjestelmän merkinnöistä.

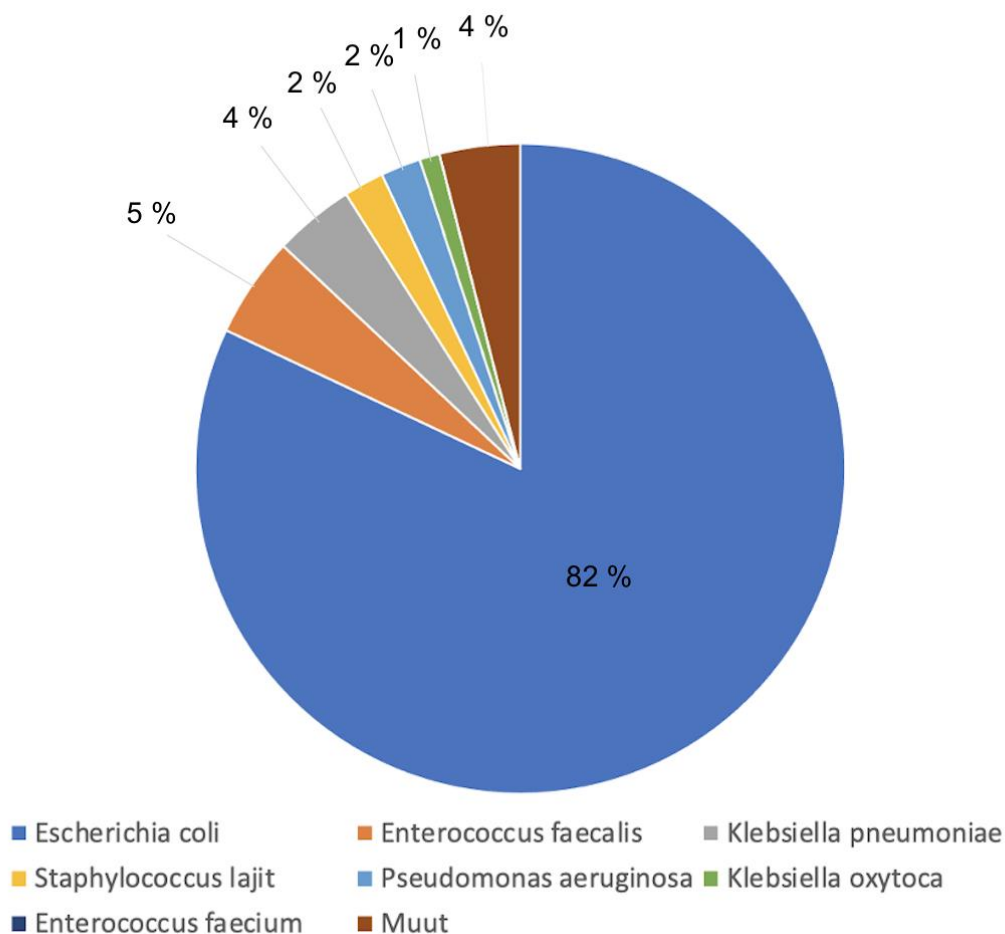
3.3 Bakteerit

Positiivinen, uropatogeeniksi sopiva bakteeriviljelylöydös todettiin 384/408 (94,1 %) tapauksessa. Virtsan bakteeriviljelyllä tunnistettujen bakteerien lajikirjo ja lajien jakauma pysyivät suhteellisen samanlaisina tarkasteltujen ajanjaksojen välillä. *E. coli* oli yleisin aiheuttajabakteeri ja aiheutti noin neljä viidestä tapauksesta (n = 178, 85,6 % 2008–2010 ja n = 136, 81,4 % 2018–2020) molempien ajanjaksojen osalta. *Enterococcus faecalis* aiheutti 10 (5,6 %) ja 8 (4,8 %) tapausta. Yhtäkään *E. faecium*-löydöstä ei tässä aineistossa todettu. *Klebsiella*-lajeja (*K. oxytoca* ja *K. pneumoniae*) todettiin ensimmäisellä jaksolla 2008–2010 yhteensä 9 (4,4 %) ja toisella jaksolla 2018–2020 yhteensä 8 (4,8 %).

2018–2020 aikana todettiin kuitenkin hieman enemmän harvinaisia taudinaiheuttajia, toisaalta nämä harvinaiset löydökset olivat usein yksittäistapauksia. Tällaisia bakteeriviljelylöydöksiä olivat *Serratia marcescens* (n = 2), *Citrobacter freundii* (n = 1), *Citrobacter koseri* (n = 1), *Morganella morganii* (n = 1) ja *Proteus mirabilis* (n = 1).



Kuvaaja 1. Virtsan bakteeriviljelyn löydökset, 2008–2010



Kuvaaja 2. Virtsan bakteeriviljelyn löydökset, 2018–2020

3.4 Mikrobilääkeresistenssi ja -herkkyys

3.4.1. E. coli

Vuosina 2008–2010 *E. coli*-kannoista tutkittiin herkkyys ampisilliinille 150 kannalta. 70 (46,7 %) oli resistenttejä ampisilliinille, 4 herkkyys oli alentunut (R tai I, n = 74, 49,3 % tutkituista) ja 76 (50,7 %) määriteltiin herkäksi (S) ampisilliinille. Vuosina 2018–2020 *E. coli*-kannoista 36/78 (46,1 %) oli resistenttejä ampisilliinille ja 42/78 (53,8 %) määriteltiin herkäksi (S).

Herkkyys amoksisilliini-klavulaanihakopille tutkittiin 151 *E. coli*-kannalta 2008–2010. Näistä 10 (6,6 %) tulkittiin resistentiksi (R), 14 (9,3 %) herkkyydeltään alentuneeksi (I) ja 4 tapauksessa

viljelyn herkkyysmääritys tehtiin kaksi kertaa, joista toisen tulokseksi saatiin I ja toisen tulokseksi saatiin S. Vuosina 2018–2020 herkkyys amoksisilliini-klavulaanilahapelle tutkittiin 90 kannalta 2018–2020, joista 12 (13,3 %) oli resistenttejä.

Herkkyys 1. polven kefalosporiinille (kefalotiini) määritettiin 2008–2010 164 *E. coli*-kannalta. Näistä 133 (81,1 %) oli herkkiä, 17 (10,4 %) oli resistenttejä ja 12 (7,3 %) oli herkkyydeltään alentuneita. Kahdessa tapauksessa kaksi herkkyysmääritystä antoivat toisistaan poikkeavat tulokset: toinen määrittäminen antoi tulokseksi S ja toinen tulokseksi R. Herkkyys 1. polven kefalosporiinille (kefaleksiini) määritettiin 2018–2020 62 *E. coli*-kannalta. Näistä 51 (82,3 %) oli herkkiä ja 11 (17,7 %) resistenttejä.

Herkkyys kefuroksiimille tutkittiin 167 *E. coli*-kannalta vuosina 2008–2010. Kannoista 159 oli S, 7 oli R ja 1 oli I (R tai I, n = 8, 4,8 %). Herkkyys kefuroksiimille tutkittiin 130 *E. coli*-kannalta vuosina 2018–2020. Kannoista S oli 119 ja 11 oli R (n = 11, 8,5 %).

Herkkyys keftriaksonille tutkittiin 163 *E. coli*-kannalta 2008–2010. Kannoista 159 oli S, 4 oli R (n = 4, 2,5 %). Herkkyys keftriaksonille tutkittiin 72 *E. coli*-kannalta vuosina 2018–2020. Kannoista 63 oli S, 9 oli R (n = 9, 12,5 %).

Kefuroksiimille resistenteistä kannoista 9/11 (82 %) oli resistenttejä myös keftriaksonille. Kaikki keftriaksonille resistentit kannat olivat resistenttejä kefuroksiimille. Yhtään keftriaksonille resistenttiä kantaa, joka olisi herkkä kefuroksiimille, ei tullut tutkimuksessa vastaan.

3.4.2. Muut bakteerit

Kaikkien taudinaiheuttajien yhteenlaskettu resistenssi (täysi resistenssi tai alentunut herkkyys, R+I) kefuroksiimille 2008-2010 oli (R=10, I=1, S=168) 6,2 %. Kaikkien taudinaiheuttajien yhteenlaskettu resistenssi (R+I) kefuroksiimille 2018-2020 oli (R=17, S=126) 11,9 %.

Enterococcus faecalis-kannoista ajanjakson 2008–2010 kaikki 10 kantaa olivat herkkiä (S) sekä ampisilliinille että amoksisilliini-klavulaanilahapelle. Kaikki 2018–2020 ajanjakson 8 *E. faecalis*-kannat olivat herkkiä ampisilliinille. Moniresistenttejä enterokokkeja ei löytynyt tämän tutkimuksen aineistosta.

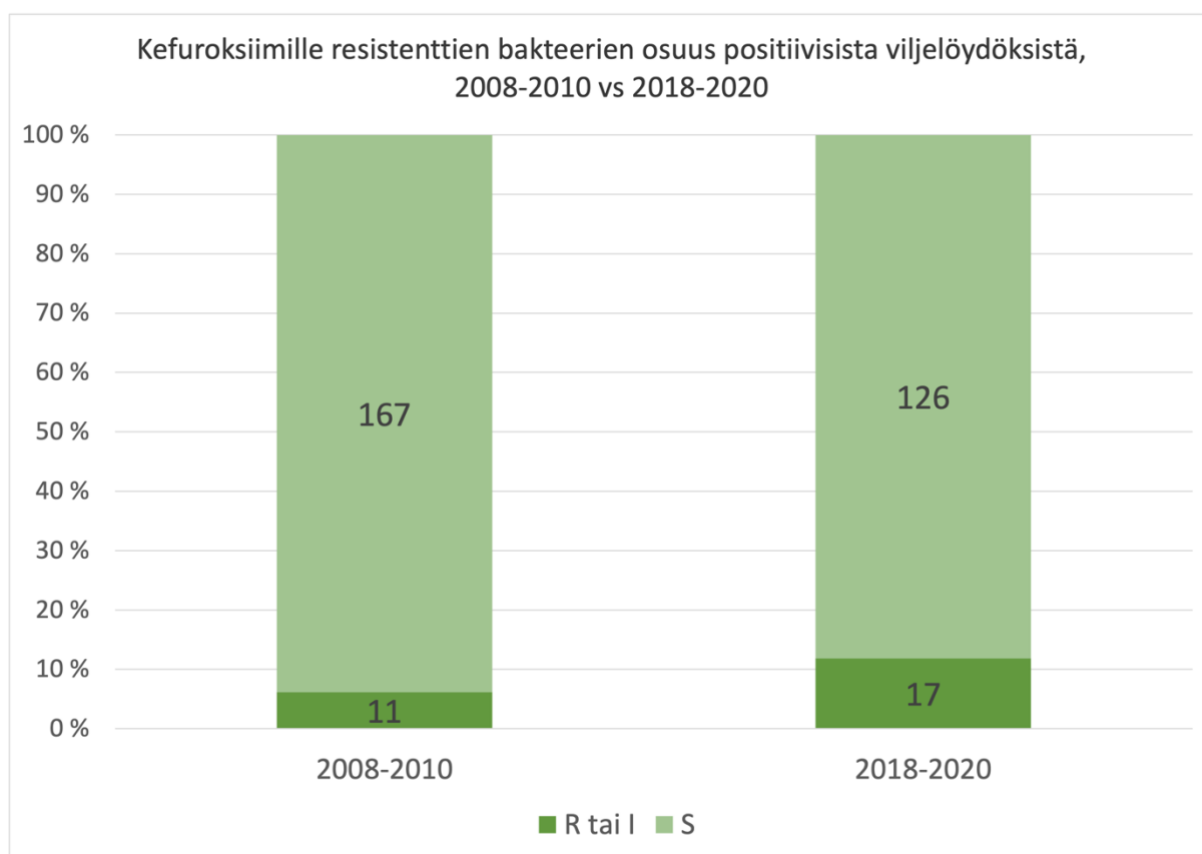
Klebsiella-lajeista 1 (1/9, 11,1 %) oli resistentti kefalotiinia ja kefuroksiimia vastaan ajanjaksona 2008–2010, mutta yksikään ei ollut resistentti keftriaksonia vastaan. Ajanjaksolla

2018–2020 *klebsiella*-lajeista 2 oli resistenttejä kefaleksiinille ja kefuroksiimille. Nämä molemmat kannat olivat resistenttejä myös keftriaksonille. (2/8, 25 %).

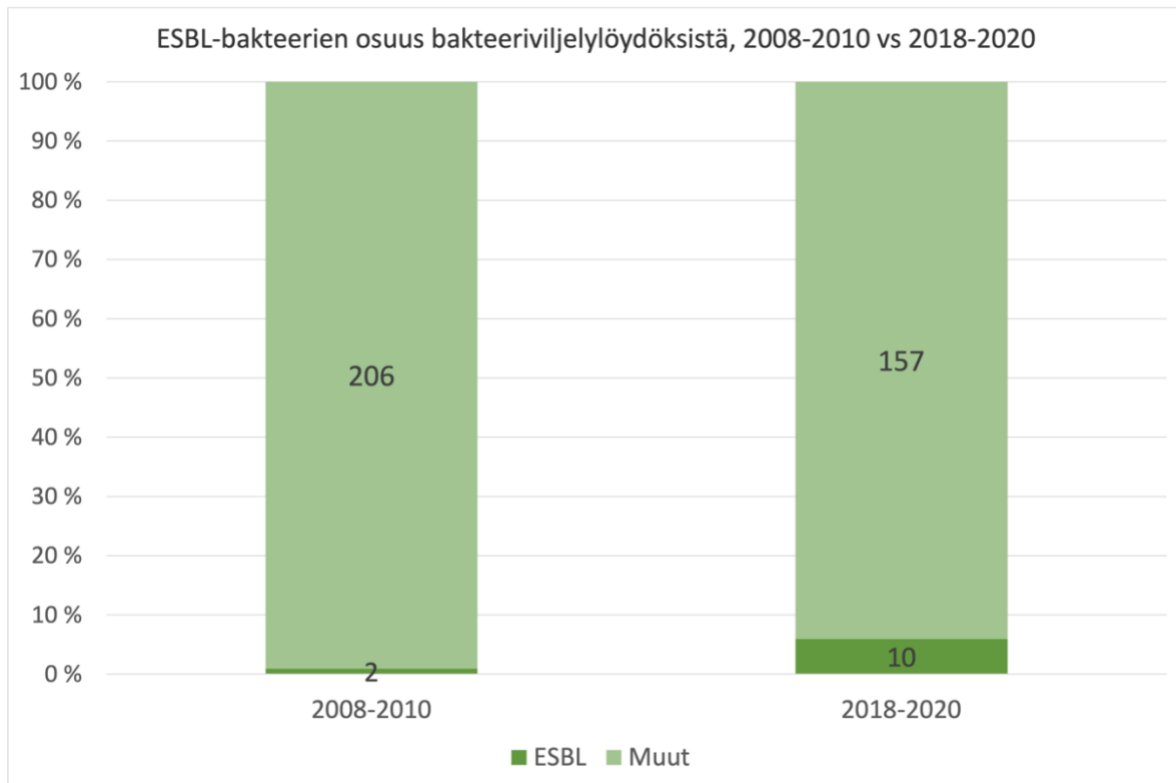
3.4.1. ESBL

Tässä tutkimuksessa ESBL-ominaisuus löytyi yhteensä 12 bakteerikannalta (12/375 = 3,2 % kaikista bakteeriviljelylöydöksistä). ESBL-tapauksista 2 (16,7 %) löytyi ajanjaksolta 2008–2010 ja 10 (83,3 %) tapausta löytyi ajanjaksolta 2018–2020. ESBL-tapausten määrä siis viisinkertaistui ajanjaksojen välillä.

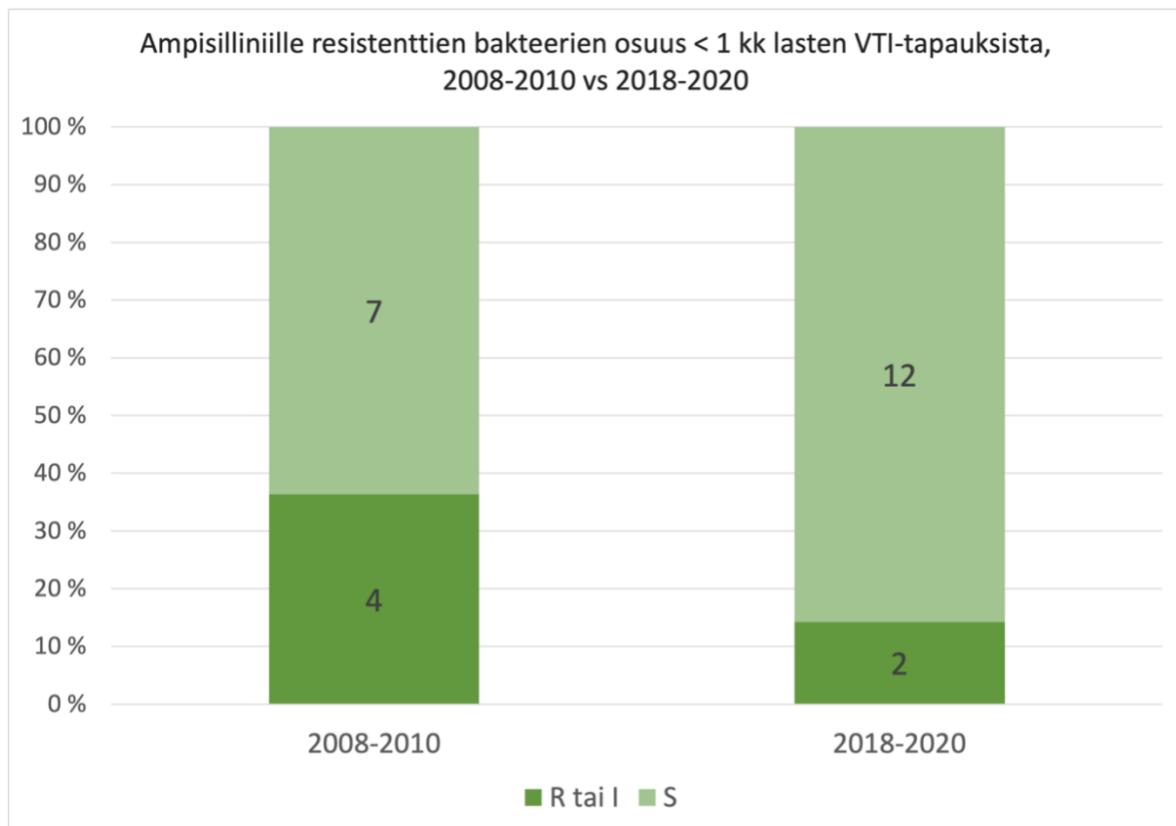
Molemmat 2008–2010 ESBL-bakteereista oli *E. coli*-kantoja. Vuosina 2018–2020 ESBL-ominaisuutta kantavista bakteereista 9 (90 %) oli *E. coli*-kantoja ja 1 tapauksessa (10 %) kyseessä oli *K. pneumoniae*.



Kuvaaja 5. Kefuroksiimille resistenttien bakteerien osuus positiivisista viljelylöydöksistä, 2008-2010 vs 2018-2020



Kuvaaja 6. ESBL-bakteerien osuus bakteeriviljelylöydöksistä, 2008–2010 vs 2018–2020



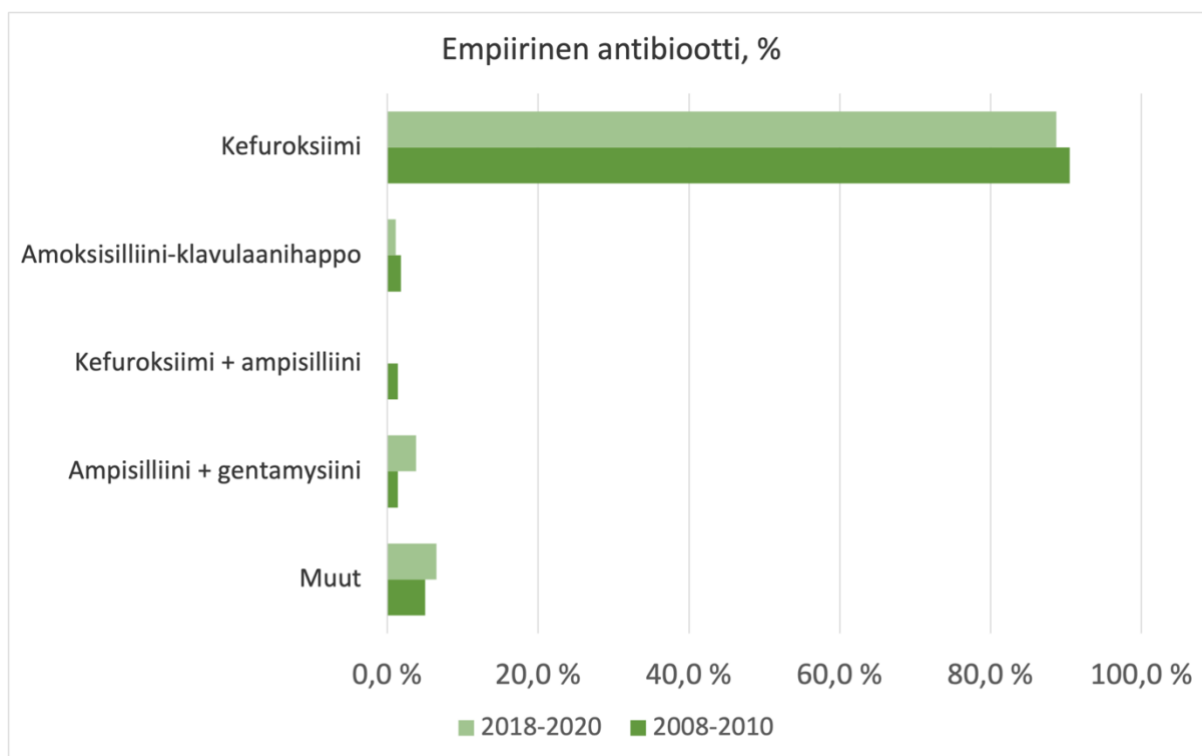
Kuvaaja 4. Ampisilliinille resistenttien bakteerien osuus < 1 kk lasten VTI-tapauksista, 2008–2010 vs 2018-2020

3.4 Hoito

Yleisin pyelonefriitin hoidossa käytetty empirinen antibiootti oli molempina ajanjaksoina kefuroksiimi, joka valittiin ensi linjan antibiootiksi noin yhdeksässä tapauksessa kymmenestä (90,5 % 2008–2010 ja 88,7 % 2018–2020).

Kefuroksiimin ja ampisilliinin yhdistelmää käytettiin kolmessa tapauksessa (1 %) vuosina 2008–2010, muttei kertaakaan vuosina 2018–2020. Ampisilliinin ja gentamysiinin yhdistelmää käytettiin kolmesti (1 %) vuosina 2008–2010 ja seitsemässä tapauksessa (4 %) vuosina 2018–2020. Suun kautta otettavaa amoksisilliini-klavulaanihappoa käytettiin 4 kertaa (2 %) vuosina 2008–2010 ja 2 kertaa (1 %) vuosina 2018–2020.

Muita kuin edellä kuvattuja antibiootteja käytettiin 11 (5 %) tapauksessa 2008–2010 ja 12 (7 %) tapauksessa 2018–2020. Tällaisia antibiootteja tai antibioottien yhdistelmiä oli ensimmäisen ajanjakson 2008-2010 aikana G-penisilliini (n = 5), keftriaksoni (n = 2), ampisilliini + kefotaksiimi (n = 1), ampisilliini + keftriaksoni (n = 1), kefuroksiimi + atsitromysiini (n = 1) ja keftatsidiimi (n = 1). Toisen ajanjakson 2018-2020 aikana käytetyt muut antibiootit tai antibioottiyhdistelmät olivat kefaleksiini (n = 4), siprofloksasiini (n = 1), meropeneemi (n = 1), ertapeneemi (n = 1), vankomysiini (n=1), keftatsidiimi (n = 1), piperasilliini-tatsobaktaami (n = 1), ampisilliini+kefotaksiimi (n = 1), kefuroksiimi+metronidatsoli (n = 1).



Kuvaaja 3. Empiiristen antibioottien osuudet, 2008–2010 vs 2018–2020

3.5 Virtsaiteiden poikkeavuudet ja muut komorbiditeetit

Virtsateiden ultraäänitutkimus tehtiin tämän aineiston potilaille 373:ssa (91,4 %) tapauksessa joko hoitajakson yhteydessä tai pian sen jälkeen, tai se tehtiin jo aikaisemmassa vaiheessa. Viidessä tapauksessa potilaalle tehtiin vatsan ultraäänitutkimus sisältäen virtsaiteiden tutkimisen. Yhteensä 30 tapauksessa ultraäänitutkimusta ei joko tehty tai sen tekemisestä ei löytynyt lainkaan tietoa.

Selvästi poikkeava ultraäänitutkimuksen löydös todettiin 74:ssä (19,8 %) ultraäänitutkimuksessa. Ultraäänitutkimuksella todettavia poikkeavuuksia olivat esimerkiksi hydronefroosi, hydroureter, toispuoleinen kaksoissysteemi, toispuoleinen vajaakehittynyt munuainen, toisen munuaisen agenesia ja uretraläppä. Valtaosa toispuoleisista virtsaiteiden rakennepoikkeavuuksista sijaitsivat vasemmalla puolella.

Taulukko 2. Pyelonefriittitapausten tiedot jaoteltuna ajanjaksojen mukaan.

	Ajanjakso 1 (2008-2010)	Ajanjakso 2 (2018-2020)
Tapausten lukumäärä, n	222	186
Ikä, mediaani [IQR] (v)	0,85 [0,3-2,9]	0,38 [0,2-1,5]
Tyttöjä, n (%)	147/222 (66 %)	111/186 (60 %)
Virtsateiden rakenteellinen poikkeavuus tiedossa sairaalaan tullessa, n (%)	28/222 (13 %)	26/186 (14 %)
Sairastanut aiemmin VTI:n, n (%)	50/222 (23 %)	45/186 (24 %)
Antibioottiestolääkitys käytössä (ennen sairaalaan tuloa), n (%)	19/222 (9 %)	17/186 (9 %)
Korkein mitattu kuume (°C), mediaani [IQR]	39,2 °C [38,6-39,9]	38,9 °C [38,4-39,4]
Korkein mitattu CRP (mg/L), mediaani [IQR]	80 mg/l [44-163]	66,0 mg/l [30-134]
Ummetus, n (%)	26/222 (12 %)	28/186 (15 %)

Aiheuttajabakteerit		
<i>Escherichia coli</i> , n (%)	178 (86 %)	136 (82 %)
<i>Enterococcus faecalis</i> , n (%)	10 (6 %)	8 (5 %)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n (%)	7 (3 %)	7 (4 %)
<i>Staphylococcus</i> lajit, n (%)	3 (1 %)	4 (2 %)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	2 (1 %)	4 (2 %)

<i>Enterobacter cloacae</i> , n (%)	5 (2 %)	0 (0 %)
<i>Klebsiella oxytoca</i> , n (%)	2 (1 %)	1 (1 %)
<i>Enterococcus faecium</i> , n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)
Muut, n (%)	1 (0 %)	7 (4 %)
ESBL-kannat, n (%)		
ESBL-kannat, n (%)	2 (1 %)*	10 (6 %)*
ESBL (<i>E. coli</i>)	2 (1 %)	9 (5 %)
ESBL (<i>Klebsiella</i> spp)	0 (0 %)	1 (1 %)
Empiiriset antibiootit		
Kefuroksiimi, n (%)	200 (91 %)	165 (89 %)
Kefuroksiimi + gentamysiini, n (%)	3 (1 %)	0 (0 %)
Amoksisilliini-klavulaanihappo, n (%)	4 (2 %)	2 (1 %)
Ampisilliini + gentamysiini, n (%)	3 (1,4 %)	7 (4 %)
Muut antibiootit, n (%)	11 (5 %)	12 (7 %)
Uusi VTI 6 kk sisällä, n (%)		
Uusi VTI 6 kk sisällä, n (%)	25/222 (11 %)	41/186 (22 %)

*Ero on tilastollisesti merkittävä: Khiin neliötestillä (SPSS) $p < 0.001$.

4 Pohdinta

4.1 Potilaat

Tässä aineistossa Turun yliopistollisessa keskussairaalassa pyelonefriitin vuoksi hoidettujen lasten iän mediaani oli ensimmäisellä ajanjaksolla 10 kk ja toisella ajanjaksolla huomattavasti matalampi, noin 4–5 kk. Tämä ero selittyy sillä, että alle 3 kuukautisia imeväisiä hoidettiin huomattavasti enemmän vuosina 2018–2020 kuin 2008–2010.

Tässä aineistossa noin joka toinen hoidetuista potilaista oli poika ja joka toinen oli tyttö. Tyttöjen ja poikien osuus pysyi suhteellisen samanlaisena ajanjaksojen välillä (poikia noin 40 % ja tyttöjä 60 %). Vaikka virtsatieinfektiota pidetäänkin pääasiassa tyttöjen tautina, tässä aineistossa potilaiden sukupuolijakaumaa tasoittaa alle 1-vuotiaiden lasten suuri määrä ja poikien suuri osuus tässä ikäryhmässä. Kansainvälisissä tutkimuksissa ympärileikkaamattomien poikien suhteellisen riskin sairastua virtsatieinfektioon ensimmäisen elinvuoden aikana on arvioitu olevan välillä 1,8–3,8 verrattuna tyttöihin (14,53,117), mutta tässä tutkimuksessa alle 1-vuotiailla potilailla kuumeisia virtsatieinfektioita todettiin suurin piirtein yhtä paljon molemmilla sukupuolilla.

4.2 Bakteerit

E. colin esiintyvyys (82 % bakteerilöydöksistä) tässä aineistossa vastaa yleistä käsitystä *E. colin* osuudesta virtsatieinfektion aiheuttajana sekä lapsilla että aikuisilla. (6,14) *E. colin* jälkeen yleisimmät bakteerit olivat *E. faecalis* ja *K. pneumoniae*. Muiden bakteerien kuin *E. colin* määrät olivat tässä tutkimuksessa hyvin pieniä.

4.3 Mikrobilääkeresistenssi

Kefuroksiimiherkkyydeltään alentuneiden bakteerikantojen osuuden todettiin lisääntyneen seuranta-aikana. Tähän tärkeimpänä selityksenä on bakteerikantojen mikrobilääkeherkkyyden tulkintaan käytettävän standardin muutos amerikkalaisesta Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) -järjestelmästä eurooppalaiseen European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST) -systemiin Tyksin mikrobiologialla vuonna 2011.

ESBL-kantoja löytyi virtsan bakteeriviljelyssä huomattavasti enemmän vuosina 2018–2020, kuin vuosina 2008–2010 (6 % vs. 1 %). ESBL-löydösten määrä viisinkertaistui ajanjaksojen välillä. Vaikka ESBL-tapausten absoluuttinen kokonaismäärä onkin pysynyt toistaiseksi

pienenä, suhteellinen muutos on huomattava. Havainto tukee yleistä käsitystä ESBL:n yleistymisestä ja löydös on huolestuttava. (86)

4.4 Diagnostiikka

Tämän tutkimuksen perusteella Tyksissä suositetaan diagnostiikassa pussivirtsan- ja keskivirtsanäytteiden käyttöä, ja rakkopunktioita otetaan melko harvoin, tässä aineistossa vain 70 tapauksessa (17.3 %). Mainittakoon, että vaikka suurimmassa osassa tapauksista virtsanäytteitä otettiin 2, huomattavassa osassa tapauksia virtsanäytteitä otettiin vain ja tällaisia tapauksia oli enemmän kuin otettuja rakkopunktioita tai katetroituja näytteitä. Vaikka periaatteessa muulla menetelmällä kerätyn näytteen positiivinen seulontalöydös tai bakteeriviljelylöydös suositellaankin varmistamaan rakkopunktionäytteellä, se usein jätetään ottamatta, mikäli tutkimuslöydökset viittaavat muutenkin riittävän vahvasti virtsatieinfektioon eikä rakkopunktiota katsota täysin välttämättömäksi. (59) Eri näytteenottomenetelmillä on omat hyötynsä ja haittansa, ja siten sopivimman menetelmän valitseminen tilanteen mukaan edellyttää hyvää kliinistä harkintaa ja päätöksentekokykyä diagnostiikan hyvän osuvuuden saavuttamiseksi.

Tutkimuksessa esitettyjä herkkyysmäärittäytuloksia tarkasteltaessa on syytä huomioida, että vuoden 2011 alusta alkaen Suomessa toimivat kliinisen mikrobiologian laboratoriot (mukaan lukien Tyksin mikrobiologian laboratorio) alkoivat soveltamaan mikrobilääkkeiden herkkyysmäärittäytuloksissa uutta EUCAST-herkkyysmäärittäytstandardia aiemmin käytössä olleen CLSI-standardin sijaan. Standardin vaihtuminen heijastuu suoraan herkkyyskategorioiden S-, I- ja R- määrittäytstapaan. (84) Tämän tutkimuksen ensimmäisen ajanjakson (2008–2010) alkuvaiheen potilaiden diagnostiikassa on sovellettu vanhempaa CLSI-standardia.

4.5 Mikrobilääkehoito

Tässä tutkimuksessa suurin osa lapsipotilaista (noin 90 % molempina ajanjaksoina) sai empiirisenä mikrobilääkehoitona kefuroksiimia, mitä on perinteisesti pidetty ensisijaisena valintana sekä lasten että aikuisten pyelonefriitin empiirisessä hoidossa. (39,65) Useita lapsipotilaita hoidettiin kefuroksiimilla siitä huolimatta, että herkkyysmäärittäytksessä bakteeri todettiin resistentiksi 2. polven kefalosporiinille. Yleisen kokemuksen perusteella lapsi paranee kefuroksiimihoidolla erittäin hyvin, vaikka bakteeri olisikin todettu herkkyysmäärittäytksessä kefuroksiimille resistentiksi. Tällaisessa tapauksessa mikrobilääkehoidon epäonnistumisen riski on kuitenkin suurentunut, minkä vuoksi mikrobilääke tulee vaihtaa nopeasti, mikäli lapsi ei parane kefuroksiimilla toivotusti.

Resistenssi 2. ja 3. polven kefalosporiineille lisääntyy Suomessa ja muualla maailmassa jatkuvasti, ja siten myös riski empiirisen hoidon epäonnistumiselle tulee suurenemaan. (22,118) Tämän tutkimuksen valossa resistenssi näyttää olevan kuitenkin edelleen sen verran harvinaista, että kefuroksiimia voidaan vielä käyttää ensisijaisena empiirisenä antibioottina lasten pyelonefriitin hoidossa.

4.6 Lopuksi

Tässä tutkimuksessa selvitettiin lasten pyelonefriitin etiologiaa ja bakteerien mikrobilääkeherkkyyksiä ja niissä mahdollisesti tapahtuneita muutoksia. Tämän tutkimuksen perusteella *E. coli* on pysynyt yleisimpänä taudinaiheuttajana ja muut aiheuttajat ovat edelleen melko harvinaisia. Tämä tutkimus tukee käsitystä mikrobilääkeresistenssin ja erityisesti ESBL-ominaisuuden yleistymisestä. Kefuroksiimi on edelleen turvallinen ja suositeltava valinta lapsen pyelonefriitin hoidossa.

Lähteet

1. Freedman AL. Urologic diseases in North America Project: trends in resource utilization for urinary tract infections in children. *J Urol* [Internet]. 2005 [viitattu 8. tammikuuta 2023];173(3):949–54. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711347/>
2. Sood A, Penna FJ, Eleswarapu S, Pucheril D, Weaver J, Abd-El-Barr AER, ym. Incidence, admission rates, and economic burden of pediatric emergency department visits for urinary tract infection: data from the nationwide emergency department sample, 2006 to 2011. *J Pediatr Urol* [Internet]. 1. lokakuuta 2015 [viitattu 10. tammikuuta 2023];11(5):246.e1-246.e8. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26005017/>
3. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and Management of Pediatric Urinary Tract Infections. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2005 [viitattu 8. tammikuuta 2023];18(2):417–22. Saatavissa: [/pmc/articles/PMC1082801/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711347/)
4. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *The Lancet* [Internet]. 23. toukokuuta 2020 [viitattu 8. tammikuuta 2023];395(10237):1659–68. Saatavissa: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620306760/abstract>
5. Shaikh KJ, Osio VA, Leeflang MMG, Shaikh N. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 10. syyskuuta 2020 [viitattu 8. tammikuuta 2023];2020(9). Saatavissa: [/pmc/articles/PMC8479592/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348479592/)
6. Kaufman J, Temple-Smith M, Sanci L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatr Open* [Internet]. 1. syyskuuta 2019 [viitattu 8. tammikuuta 2023];3(1). Saatavissa: [/pmc/articles/PMC6782125/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348479592/)
7. White B. Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infections in Children. *Am Fam Physician* [Internet]. 15. helmikuuta 2011 [viitattu 8. tammikuuta 2023];83(4):409–15. Saatavissa: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2011/0215/p409.html>
8. 't Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, Dogan HS, Nijman RJM, Quaedackers J, ym. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *J Pediatr Urol* [Internet]. 1. huhtikuuta 2021 [viitattu 8. tammikuuta 2023];17(2):200–7. Saatavissa: <http://www.jpurology.com/article/S1477513121000681/fulltext>
9. Langley JM. Defining urinary tract infection in the critically ill child. *Pediatric Critical Care Medicine* [Internet]. toukokuuta 2005 [viitattu 9. toukokuuta 2023];6(3 SUPPL.). Saatavissa: https://journals.lww.com/pccmjournal/Fulltext/2005/05001/Defining_urinary_tract_infection_in_the_critically.7.aspx
10. Powell EC, Mahajan P V., Roosevelt G, Hoyle JD, Gattu R, Cruz AT, ym. Epidemiology of Bacteremia in Febrile Infants 60 Days of Age and Younger. *Ann Emerg Med* [Internet]. 1. helmikuuta 2018 [viitattu 9. toukokuuta 2023];71(2):211. Saatavissa: [/pmc/articles/PMC5815881/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3015881/)
11. Tapiainen T. Lasten virtsatieinfektiot. Teoksessa: Lastentaudit [Internet]. Kustannus Oy Duodecim; 2016 [viitattu 8. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppiportti.fi/op/lta00546/do>
12. Cox CE, Hinman F. Experiments with induced bacteriuria, vesical emptying and bacterial growth on the mechanism of bladder defense to infection. *J Urol* [Internet]. 1. joulukuuta 1961 [viitattu 8. tammikuuta 2023];86(6):739–48. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13881887/>

13. Simões e Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 1. maaliskuuta 2020 [viitattu 8. tammikuuta 2023];96(Suppl 1):65–79. Saatavissa: [/pmc/articles/PMC9432043/](#)
14. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* [Internet]. 5. elokuuta 2019 [viitattu 8. tammikuuta 2023];13(1):2–18. Saatavissa: [/pmc/articles/PMC6751349/](#)
15. Hansson S, Martinell J, Stokland E, Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 1997 [viitattu 8. tammikuuta 2023];11(3):499–512. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9378920/>
16. Siegel SR, Siegel B, Sokoloff BZ, Kanter MH. Urinary infection in infants and preschool children. Five-year follow-up. *American Journal of Diseases of Children* [Internet]. 1980 [viitattu 8. tammikuuta 2023];134(4):369–72. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7369200/>
17. Fitzgerald A, Mori R, Lakhanpaul M. Interventions for covert bacteriuria in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 15. helmikuuta 2012 [viitattu 10. tammikuuta 2023];(2). Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336827/>
18. Morello W, la Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 1. elokuuta 2016 [viitattu 8. tammikuuta 2023];31(8):1253–65. Saatavissa: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-015-3168-5>
19. Esposito S, Biasucci G, Pasini A, Predieri B, Vergine G, Crisafi A, ym. Antibiotic Resistance in Paediatric Febrile Urinary Tract Infections. *J Glob Antimicrob Resist*. 1. kesäkuuta 2022;29:499–506.
20. Jakobsson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. *Arch Dis Child* [Internet]. 1994 [viitattu 8. tammikuuta 2023];70(2):111. Saatavissa: [/pmc/articles/PMC1029711/?report=abstract](#)
21. Jantunen ME, Saxén H, Lukinmaa S, Ala-Houhala M, Siitonen A. Genomic identity of pyelonephritogenic *Escherichia coli* isolated from blood, urine and faeces of children with urosepsis. *J Med Microbiol* [Internet]. 2001 [viitattu 8. tammikuuta 2023];50(7):650–2. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11444777/>
22. Vazouras K, Velali K, Tassiou I, Anastasiou-Katsiardani A, Athanasopoulou K, Barbouni A, ym. Antibiotic treatment and antimicrobial resistance in children with urinary tract infections. *J Glob Antimicrob Resist*. 1. maaliskuuta 2020;20:4–10.
23. Megged O. *Staphylococcus aureus* urinary tract infections in children are associated with urinary tract abnormalities and vesico-ureteral reflux. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 30. helmikuuta 2014 [viitattu 10. tammikuuta 2023];29(2):269–72. Saatavissa: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-013-2655-9>
24. Uhari M, Venhola M. Virustieinfektio. Teoksessa: *Lasten infektiosairaudet* [Internet]. Kustannus Oy Duodecim; 2020 [viitattu 9. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppiportti.fi/op/lif00021/do>
25. Honkinen O, Lehtonen OP, Ruuskanen O, Huovinen P, Mertsola J. Cohort study of bacterial species causing urinary tract infection and urinary tract abnormalities in children. *BMJ : British Medical Journal* [Internet]. 3. maaliskuuta 1999 [viitattu 18. helmikuuta 2023];318(7186):770. Saatavissa: [/pmc/articles/PMC27791/](#)
26. Isac R, Basaca DG, Olariu IC, Stroescu RF, Ardelean AM, Steflea RM, ym. Antibiotic Resistance Patterns of Uropathogens Causing Urinary Tract Infections in Children with Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract. *Children* [Internet]. 1. heinäkuuta 2021 [viitattu 8. tammikuuta 2023];8(7):585. Saatavissa: [/pmc/articles/PMC8304885/](#)
27. Honkinen O, Lehtonen OP, Ruuskanen O, Huovinen P, Mertsola J. Cohort study of bacterial species causing urinary tract infection and urinary tract abnormalities in

- children. *BMJ* [Internet]. 20. maaliskuuta 1999 [viitattu 8. tammikuuta 2023];318(7186):770–1. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10082700/>
28. Virtsatietulehdus lapsella - Terveyskirjasto [Internet]. [viitattu 14. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00553>
 29. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2008 [viitattu 14. tammikuuta 2023];27(4):302–8. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18316994/>
 30. Urinary tract infections in children: Epidemiology and risk factors - UpToDate [Internet]. [viitattu 14. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-children-epidemiology-and-risk-factors>
 31. Renko M, Salo J, Ekstrand M, Pokka T, Pieviläinen O, Uhari M, ym. Meta-analysis of the Risk Factors for Urinary Tract Infection in Children. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 1. lokakuuta 2022 [viitattu 8. tammikuuta 2023];41(10):787–92. Saatavissa: </pmc/articles/PMC9508987/>
 32. Fahimzad A, Taherian M, Dalirani R, Shamshiri A. Diaper Type as a Risk Factor in Urinary Tract Infection of Children. *Iran J Pediatr*. 2010;20(1):97–100.
 33. Sugimura T, Tananari Y, Ozaki Y, Maeno Y, Tanaka S, Ito S, ym. Association Between the Frequency of Disposable Diaper Changing and Urinary Tract Infection in Infants. <http://dx.doi.org/10.1177/0009922808320696> [Internet]. 22. heinäkuuta 2008 [viitattu 9. toukokuuta 2023];48(1):18–20. Saatavissa: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0009922808320696?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
 34. Schoen EJ, Colby CJ, Ray GT. Newborn circumcision decreases incidence and costs of urinary tract infections during the first year of life. *Pediatrics* [Internet]. 2000 [viitattu 8. tammikuuta 2023];105(4):789–93. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10742321/>
 35. Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig 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* [Internet]. 2005 [viitattu 8. tammikuuta 2023];853–8. Saatavissa: <http://adc.bmj.com/>
 36. Poikien ympärileikkaus | Lääkäriliitto - Lääkärin etiikka -kirja [Internet]. [viitattu 14. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.laakariliitto.fi/laakarini-etiikka/lapset-ja-nuoret/poikien-ymparileikkaus/>
 37. Lääkäriliitto - Suomen Lääkäriliitto ja Suomalainen Lääkärisseura Duodecim: Kulttuurierot ohjaavat poikien ympärileikkausta [Internet]. [viitattu 14. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.laakariliitto.fi/uutiset/ajankohtaista/suomen-laakariliitto-ja-suomalainen-laakariseura-duodecim-kulttuurierot-ohjaavat-poikien-ymparileikkausta/>
 38. Mårild S, Hansson S, Jodal U, Odén A, Svedberg K. Protective effect of breastfeeding against urinary tract infection. *Acta Paediatr* [Internet]. 2004 [viitattu 8. tammikuuta 2023];93(2):164–7. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15046267/>
 39. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary Management of Urinary Tract Infection in Children. *Pediatrics* [Internet]. 1. helmikuuta 2021 [viitattu 8. tammikuuta 2023];147(2). Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33479164/>
 40. Jalanko H, Rönholm K, Holmberg C. Lasten vakavat munuaissairaudet. *Duodecimlehti* [Internet]. 1997 [viitattu 8. tammikuuta 2023];113(7). Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo70149>

41. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry B v., Grundmeier RW, Keren R. Recurrent Urinary Tract Infections in Children: Risk Factors and Association With Prophylactic Antimicrobials. *JAMA* [Internet]. 11. heinäkuuta 2007 [viitattu 8. tammikuuta 2023];298(2):179–86. Saatavissa: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/207900>
42. Lahdes-Vasama T. Takaisinvirtaus rakosta virtsanjohtimeen eli vesikoureteraalinen refluksi (VUR). Teoksessa: *Urologia* [Internet]. Kustannus Oy Duodecim; 2013 [viitattu 8. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppiporssi.fi/op/uro02506/do>
43. Assael BM, Guez, Marra, Secco, Manzoni, Bosio, ym. Congenital reflux nephropathy: a follow-up of 108 cases diagnosed perinatally. *Br J Urol* [Internet]. 1998 [viitattu 8. tammikuuta 2023];82(2):252–7. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9722762/>
44. Huang FY, Tsai TC. Resolution of vesicoureteral reflux during medical management in children. *Pediatric Nephrology* [Internet]. joulukuuta 1995 [viitattu 8. tammikuuta 2023];9(6):715–7. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8747111/>
45. Farhat W, McLorie G, Geary D, Capolicchio G, Bägli D, Merguerian P, ym. The natural history of neonatal vesicoureteral reflux associated with antenatal hydronephrosis. *J Urol* [Internet]. syyskuuta 2000 [viitattu 8. tammikuuta 2023];164(3 Pt 2):1057–60. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10958740/>
46. Sjöström S, Sillén U, Bachelard M, Johansson E, Brandström P, Hellström AL, ym. Bladder/bowel dysfunction in pre-school children following febrile urinary tract infection in infancy. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 1. kesäkuuta 2021 [viitattu 8. tammikuuta 2023];36(6):1489–97. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33274398/>
47. Shaikh N, Hoberman A, Keren R, Gotman N, Docimo SG, Mathews R, ym. Recurrent urinary tract infections in children with bladder and bowel dysfunction. *Pediatrics* [Internet]. 1. tammikuuta 2016 [viitattu 8. tammikuuta 2023];137(1):20152982. Saatavissa: </pmc/articles/PMC4702025/>
48. Dos Santos J, Lopes RI, Koyle MA. Bladder and bowel dysfunction in children: An update on the diagnosis and treatment of a common, but underdiagnosed pediatric problem. *Canadian Urological Association Journal* [Internet]. 1. tammikuuta 2017 [viitattu 8. tammikuuta 2023];11(1-2Suppl1):S64. Saatavissa: </pmc/articles/PMC5332240/>
49. Averbek MA, Madersbacher H. Constipation and LUTS - how do they affect each other? *International Brazilian Journal of Urology* [Internet]. tammikuuta 2011 [viitattu 8. tammikuuta 2023];37(1):16–28. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21385476/>
50. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol* [Internet]. syyskuuta 1998 [viitattu 8. tammikuuta 2023];160(3 Pt 2):1019–22. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9719268/>
51. Khan A, Jhaveri R, Seed PC, Arshad M. Update on Associated Risk Factors, Diagnosis, and Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 11. toukokuuta 2019 [viitattu 8. tammikuuta 2023];8(2):152. Saatavissa: </pmc/articles/PMC6510945/>
52. Bhat RG, Katy TA, Place FC. Pediatric urinary tract infections. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2011 [viitattu 8. tammikuuta 2023];29(3):637–53. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21782079/>
53. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. kesäkuuta 2006 [viitattu 8. tammikuuta 2023];53(3):379–400. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16716786/>

54. Blethyn AJ, Jenkins HR, Roberts R, Verrier Jones K. Radiological evidence of constipation in urinary tract infection. *Arch Dis Child* [Internet]. 1995 [viitattu 8. tammikuuta 2023];73(6):534–5. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8546513/>
55. Kouri T, Pohjavaara S. Virtsan mikroskopialöydösten kliininen merkitys. *Duodecimlehti* [Internet]. 2002 [viitattu 8. tammikuuta 2023];118(18). Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo93157>
56. Malmsten UGH, Milsom I, Molander U, Norlén LJ. Urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: an epidemiological study of men aged 45 to 99 years. *J Urol* [Internet]. 1997 [viitattu 8. tammikuuta 2023];158(5):1733–7. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9334589/>
57. Shaikh N, Morone NE, Lopez J, Chianese J, Sangvai S, D’Amico F, ym. Does this child have a urinary tract infection? *JAMA* [Internet]. 26. joulukuuta 2007 [viitattu 8. tammikuuta 2023];298(24):2895–904. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18159059/>
58. Uhari M, Saxén H, Jussi Mertsola. Tyynyllä tarkkuutta lapsen virtsatieinfektion diagnostiikkaan. *Duodecim-lehti* [Internet]. 2006 [viitattu 8. tammikuuta 2023];122(5):579–84. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo95585>
59. Diviney J, Jaswon MS. Urine collection methods and dipstick testing in non-toilet-trained children. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 1. heinäkuuta 2021 [viitattu 8. tammikuuta 2023];36(7):1697–708. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32918601/>
60. Virtsanäytteet [Internet]. Tyks Laboratorioiden tutkimusohjekirja. 2014 [viitattu 9. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <http://webohjekirja.mylabservices.fi/TYKS/liitteet/1155tutk.pdf>
61. Roberts KB, Downs SM, Finnell SME, Hellerstein S, Shortliffe LD, Wald ER, ym. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* [Internet]. syyskuuta 2011 [viitattu 8. tammikuuta 2023];128(3):595–610. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21873693/>
62. Roberts KB, Downs SM, Finnell SME, Hellerstein S, Shortliffe LD, Wald ER, ym. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics* [Internet]. 1. syyskuuta 2011 [viitattu 9. tammikuuta 2023];128(3):595–610. Saatavissa: </pediatrics/article/128/3/595/30724/Urinary-Tract-Infection-Clinical-Practice>
63. McTaggart S, Danchin M, Ditchfield M, Hewitt I, Kausman J, Kennedy S, ym. KHA-CARI guideline: Diagnosis and treatment of urinary tract infection in children. *Nephrology* [Internet]. 1. helmikuuta 2015 [viitattu 8. tammikuuta 2023];20(2):55–60. Saatavissa: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nep.12349>
64. Investigation of Urine. Teoksessa: *UK Standards for Microbiology Investigations*. 8.7. Public Health England; 2019. s. 1–51.
65. Virtsatieinfektio [Internet]. Käypä Hoito. [viitattu 8. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.kaypahoito.fi/hoi10050>
66. Jahnukainen T, Nuutinen M. Lapsen virtsatieinfektion tutkimukset ja hoito. *Lääkärilehti* [Internet]. 2007 [viitattu 8. tammikuuta 2023];62(10):1019–24. Saatavissa: <https://www.laakarilehti.fi/tieteessa/katsausartikkeli/lapsen-virtsatieinfektion-tutkimukset-ja-hoito/#reference-11>
67. Horowitz M, Cohen J. Review of adolescent urinary tract infection. *Curr Urol Rep* [Internet]. heinäkuuta 2007 [viitattu 20. helmikuuta 2023];8(4):319–23. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18519017/>

68. Craig JC, Hodson EM. Treatment of acute pyelonephritis in children: Evidence favours the oral route and a short course of appropriate antibiotics. *BMJ* [Internet]. 1. tammikuuta 2004 [viitattu 8. tammikuuta 2023];328(7433):179–80. Saatavissa: [/pmc/articles/PMC318473/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15441111/)
69. Hikmat S, Lawrence J, Gwee A. Short Intravenous Antibiotic Courses for Urinary Infections in Young Infants: A Systematic Review. *Pediatrics* [Internet]. 1. helmikuuta 2022 [viitattu 21. helmikuuta 2023];149(2):2021052466. Saatavissa: [/pediatrics/article/149/2/e2021052466/184548/Short-Intravenous-Antibiotic-Courses-for-Urinary](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/384548/)
70. Alberici I, Bayazit AK, Drozd D, Emre S, Fischbach M, Harambat J, ym. Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group. *Eur J Pediatr* [Internet]. 28. marraskuuta 2015 [viitattu 8. tammikuuta 2023];174(6):783–90. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25428232/>
71. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary management of urinary tract infection in children. *Pediatrics* [Internet]. 1. helmikuuta 2021 [viitattu 8. tammikuuta 2023];147(2). Saatavissa: [/pediatrics/article/147/2/e2020012138/36243/Contemporary-Management-of-Urinary-Tract-Infection](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36243/)
72. Virtsatieinfektio - Duodecim Oppiortti [Internet]. [viitattu 8. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppoportti.fi/op/lif00021/do>
73. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, ym. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 1. maaliskuuta 2011 [viitattu 8. tammikuuta 2023];52(5). Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292654/>
74. Ashkenazi-Hoffnung L, Livni G, Amir J, Bilavsky E. Serious bacterial infections in hospitalized febrile infants aged 90 days or younger: the traditional combination of ampicillin and gentamicin is still appropriate. *Scand J Infect Dis* [Internet]. heinäkuuta 2011 [viitattu 22. helmikuuta 2023];43(6–7):489–94. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21351817/>
75. Cantey JB, Lopez-Medina E, Nguyen S, Doern C, Garcia C. Empiric Antibiotics for Serious Bacterial Infection in Young Infants: Opportunities for Stewardship. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 18. elokuuta 2015 [viitattu 22. helmikuuta 2023];31(8):568–71. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25822235/>
76. Kuitunen I, Tapiainen T, Peltola V, Renko M. Lasten tavallisten infektioiden mikrobilääkehoidon kesto - hoidammeko liian pitkään? *Duodecim-lehti* [Internet]. 2022 [viitattu 8. tammikuuta 2023];138(15):1325–31. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo16946>
77. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022 [Internet]. Geneva; 2022 [viitattu 8. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>
78. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, ym. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* [Internet]. 12. helmikuuta 2022 [viitattu 10. tammikuuta 2023];399(10325):629–55. Saatavissa: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621027240/fulltext>
79. Antibioottiresistenssi - THL [Internet]. [viitattu 11. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://thl.fi/fi/web/infektiaudit-ja-rokotukset/audit-ja-torjunta/antibioottiresistenssi>
80. Ecdc. Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2022 - 2020 data.

81. Räisänen K, Ilmavirta H, Vuento R, Hakanen A, Salmenlinna S, Gunell M, ym. Bakterien mikrobilääkeresistenssi Suomessa : Finres 2020 [Internet]. 2021 [viitattu 8. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-758-6>
82. Kolho E, Lyytikäinen O, Jalava J. Ohjaus 2/2020 Ohje moniresistenttien mikrobien tartunnantorjunnasta. [viitattu 10. tammikuuta 2023]; Saatavissa: <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-463-9>
83. Hakanen A, Jalava J, Kaartinen L. Mikrobilääkeresistenssin torjunnan kansallinen toimintaohjelma 2017-2021.
84. Gunell M, Hakanen A, Aittoniemi J, Kauppila J, Rantakokko-Jalava K, Rissanen AM, ym. Mikrobilääkeresistenssi Suomessa, Finres 1997-2010 [Internet]. 2010 [viitattu 12. helmikuuta 2023]. Saatavissa: www.thl.fi
85. Rintala E, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Lönnqvist E, Talja M, Rantakokko-Jalava K, Vuopio J. ESBL:ää tuottavien suolistobakterien oireeton kantajuus Etelä-Suomessa. Lääkärilehti [Internet]. 2018 [viitattu 8. tammikuuta 2023];73(43):2503–8. Saatavissa: www.laakarilehti.fi
86. Jalava J, Räisänen K. Bakterien mikrobilääkeresistenssi Suomessa. 2016;
87. AAP report details use of fluoroquinolones in children | AAP News | American Academy of Pediatrics [Internet]. [viitattu 15. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://publications.aap.org/aapnews/news/7040?autologincheck=redirected>
88. Bergman DA, Baltz RD, Cooley JR. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Pediatrics [Internet]. 1999 [viitattu 8. tammikuuta 2023];103(4):843–52. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10103321/>
89. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: A systematic review and meta-analysis. Journal of the American Society of Nephrology [Internet]. 1. maaliskuuta 2003 [viitattu 8. tammikuuta 2023];14(3):739–44. Saatavissa: https://www.researchgate.net/publication/10891771_Primary_Vesicoureteric_Reflux_a_s_a_Predictor_of_Renal_Damage_in_Children_Hospitalized_with_Urinary_Tract_Infection_A_Systematic_Review_and_Meta-Analysis
90. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. N Engl J Med [Internet]. 16. tammikuuta 2003 [viitattu 8. tammikuuta 2023];348(3):195–202. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12529459/>
91. Avner ED, Harmon W, Niaudet P. Pediatric nephrology [Internet]. 5. p. Lippincott Williams & Wilkins; 2004 [viitattu 8. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101189540>
92. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, ym. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. Eur Urol [Internet]. 1. maaliskuuta 2015 [viitattu 8. tammikuuta 2023];67(3):546–58. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25477258/>
93. McKerrow W, Davidson-Lamb N, Jones PF. Urinary tract infection in children. BMJ [Internet]. 1984 [viitattu 8. tammikuuta 2023];289(6440):299–303. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6430447/>
94. Roberts KB. Revised AAP Guideline on UTI in Febrile Infants and Young Children. Am Fam Physician [Internet]. 15. marraskuuta 2012 [viitattu 8. tammikuuta 2023];86(10):940–6. Saatavissa: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2012/1115/p940.html>

95. Capone VP, Morello W, Taroni F, Montini G. Genetics of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: The Current State of Play. *Int J Mol Sci* [Internet]. 11. huhtikuuta 2017 [viitattu 8. tammikuuta 2023];18(4). Saatavissa: [/pmc/articles/PMC5412380/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35412380/)
96. Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1999 [viitattu 8. tammikuuta 2023];181(2):446–54. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10454699/>
97. Hindryckx A, Catte L de. Prenatal diagnosis of congenital renal and urinary tract malformations. *Facts Views Vis Obgyn* [Internet]. 2011 [viitattu 8. tammikuuta 2023];3(3):165. Saatavissa: [/pmc/articles/PMC3991456/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3991456/)
98. Ylinen E, Taskinen S, Fagerholm R, Ala-Houhala M, Antikainen M. Sikiöaikaisessa kaikututkimuksessa todetut virtsateiden rakennepoikkeavuudet: seuranta ja ennuste. *Lääkärilehti* [Internet]. 2006 [viitattu 8. tammikuuta 2023];61(35):3451–6. Saatavissa: <https://www.laakarilehti.fi/tieteessa/katsausartikkeli/sikioaikaisessa-kaikututkimuksessa-todetut-virtsateiden-rakennepoikkeavuudet-seuranta-ja-ennuste>
99. Stonebrook E, Hoff M, Spencer JD. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: A Clinical Review. *Curr Treat Options Pediatr* [Internet]. 15. syyskuuta 2019 [viitattu 8. tammikuuta 2023];5(3):223–35. Saatavissa: [/pmc/articles/PMC7451090/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37451090/)
100. Sainio K. Virtsaelinten kehityshäiriöt. Teoksessa: *Kehitysbiologia* [Internet]. Kustannus Oy Duodecim; 2015 [viitattu 8. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppiportti.fi/op/kbi00129/do>
101. Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 16. maaliskuuta 2011 [viitattu 8. tammikuuta 2023];(3). Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21412872/>
102. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ, ym. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* [Internet]. 29. lokakuuta 2009 [viitattu 8. tammikuuta 2023];361(18):1748–59. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19864673/>
103. Kari JA, Tullus K, Kari JA. Controversy in Urinary Tract Infection Management in Children: A Review of New Data and Subsequent Changes in Guidelines. [viitattu 10. tammikuuta 2023]; Saatavissa: <https://academic.oup.com/tropej/article/59/6/465/1659748>
104. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R, Canadian Paediatric Society CPCID and IC. Prophylactic antibiotics for children with recurrent urinary tract infections. *Paediatr Child Health* [Internet]. 1. tammikuuta 2015 [viitattu 8. tammikuuta 2023];20(1):45. Saatavissa: [/pmc/articles/PMC4333755/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24333755/)
105. Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019 [viitattu 8. tammikuuta 2023];2(2). Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30784039/>
106. Hewitt IK, Pennesi M, Morello W, Ronfani L, Montini G. Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection-Related Renal Scarring: A Systematic Review. *Pediatrics* [Internet]. 1. toukokuuta 2017 [viitattu 8. tammikuuta 2023];139(5). Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28557737/>
107. Hoberman A, Keren R, of Philadelphia H, Mathews R, Kropp BP, Nelson CP, ym. Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux. *N Engl J Med* [Internet]. 19. kesäkuuta 2014 [viitattu 8. tammikuuta 2023];370(25):2367–76. Saatavissa: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1401811>

108. Khan A, Jhaveri R, Seed PC, Arshad M. Update on Associated Risk Factors, Diagnosis, and Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 11. toukokuuta 2019 [viitattu 8. tammikuuta 2023];8(2):152. Saatavissa: [/pmc/articles/PMC6510945/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3510945/)
109. Virtsatieinfektio - Duodecim Oppiportti [Internet]. [viitattu 8. tammikuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppoportti.fi/op/lif00021/do>
110. Alper BS, Curry SS. Urinary Tract Infection in Children. *Am Fam Physician* [Internet]. 15. joulukuuta 2005 [viitattu 8. tammikuuta 2023];72(12):2483–8. Saatavissa: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2005/1215/p2483.html>
111. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary management of urinary tract infection in children. *Pediatrics* [Internet]. 1. helmikuuta 2021 [viitattu 8. tammikuuta 2023];147(2). Saatavissa: [/pediatrics/article/147/2/e2020012138/36243/Contemporary-Management-of-Urinary-Tract-Infection](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36243/)
112. Larcombe J. Urinary tract infection in children: recurrent infections. *BMJ Clin Evid* [Internet]. 12. kesäkuuta 2015 [viitattu 8. tammikuuta 2023];2015(0306):1–8. Saatavissa: [/pmc/articles/PMC4463760/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24463760/)
113. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 1. syyskuuta 2015 [viitattu 8. tammikuuta 2023];70(9):2456–64. Saatavissa: <https://academic.oup.com/jac/article/70/9/2456/721364>
114. BRENDSTRUP L, HJELT K, PETERSEN KE, PETERSEN S, ANDERSEN EA, DAUGBJERG PS, ym. Nitrofurantoin versus trimethoprim prophylaxis in recurrent urinary tract infection in children. A randomized, double-blind study. *Acta Paediatr Scand* [Internet]. 21. tammikuuta 1990 [viitattu 9. tammikuuta 2023];79(12):1225–34. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2085111/>
115. Lashkar MO, Nahata MC. Antimicrobial Pharmacotherapy Management of Urinary Tract Infections in Pediatric Patients. *The Journal of Pharmacy Technology* [Internet]. 1. huhtikuuta 2018 [viitattu 8. tammikuuta 2023];34(2):62. Saatavissa: [/pmc/articles/PMC5998439/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35998439/)
116. Uhari M, Nuutinen M, Turtinen J. Adverse reactions in children during long-term antimicrobial therapy. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 1996 [viitattu 9. tammikuuta 2023];15(5):404–8. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8724061/>
117. Simões e Silva AC, Oliveira EA. Update on the approach of urinary tract infection in childhood. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 1. joulukuuta 2015 [viitattu 28. toukokuuta 2023];91(6 Suppl 1):S2–10. Saatavissa: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26361319/>
118. Millner R, Becknell B. Urinary Tract Infections. *Pediatr Clin North Am*. 1. helmikuuta 2019;66(1):1–13.