

## اشریشیاکولی و حساسیت دارویی آن در کودکان با عفونت ادراری

دکتر هادی سرخی\* - دکتر علی جباریان امیری\*\* - دکتر عادل عسکریان\*\*

\*استادیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی بابل  
\*\*پزشک عمومی

تاریخ دریافت مقاله: ۸۱/۱۰/۱۴

تاریخ پذیرش: ۸۲/۱۰/۱۲

### چکیده

مقدمه: عفونت ادراری یکی از شایع‌ترین عفونت‌های باکتریال در کودکان است. این بیماری تا ۷ سالگی باعث حداقل یک نوبت، عفونت ادراری در ۸/۴٪ دختران و ۱/۷٪ پسران می‌شود با درمان مناسب می‌توان خطر بروز عوارض را کاهش داد. اشریشیاکولی بعنوان شایع‌ترین علت عفونت ادراری معرفی شده است. اما حساسیت این میکروب در نقاط مختلف دنیا متفاوت است. هدف: این مطالعه به ارزیابی حساسیت دارویی میکروب فوق در این منطقه می‌پردازد. مواد و روش‌ها: در این مطالعه، کلیه کودکان یک ماه تا ۱۲ سال که با تشخیص پیلوپرفیت حاد در بیمارستان کودکان امیرکلا بستری شده اند مورد ارزیابی قرار گرفته و نمونه‌های ادراری که کشت آنها میکروب اشریشیاکولی گزارش شده بود انتخاب و حساسیت آن به داروهای رایج مورد استفاده در کودکان تعیین گردید. نتایج: میکروب اشریشیاکولی باعث عفونت ادراری در ۵۹/۶٪ از کودکان شده است. این میکروب عامل ۴۱٪ عفونت ادراری در پسران و ۶۸٪ در دختران بود. بیشترین مقاومت نسبت به این دارو در مقابل آمپی - سیلین (۹۶٪) و کمترین مقاومت در مقابل سفتریاکسون (۶٪) دیده شد. همچنین در ۸۱٪ موارد این میکروب به داروی کوتریموکسازول مقاوم بود. نتیجه گیری: با توجه به مطالعه انجام شده مقاومت این ارگانیزم به داروهای فوق با سایر مناطق متفاوت بوده و باید مورد توجه قرار گیرد.

کلید واژه‌ها: عفونت مجاری ادراری / عفونت های اشریشیاکولی / کودکان / مقاومت دارویی / مقاومت میکروبی دارو

### مقدمه

دستگاه ادراری به طور طبیعی فاقد هر نوع میکروارگانیزم است و زمانی عفونت ایجاد می‌شود که هر یک از انواع باکتری، ویروس، قارچ و انگل‌ها، دستگاه ادراری را مورد تهاجم قرار دهند و باعث عفونت شوند (۱). به رغم پیشرفت‌های گوناگون در درمان کودکان مبتلا به عفونت ادراری، هنوز هم این بیماری قادر است باعث از بین رفتن بافت کلیه، ایجاد نارسائی مزمن کلیه و افزایش فشارخون بخصوص در سنین کودکی شود (۲ و ۱). براساس مطالعات انجام شده ۸/۴٪ دختران و ۱/۷٪ پسران تا سن ۷ سالگی حداقل یک بار تجربه عفونت ادراری را دارند (۳). اشریشیاکولی شایع‌ترین عضو خانواده آنتروباکتریاسه است که می‌تواند در انسان بیماری و به دنبال آن مشکلات زیادی در درمان ایجاد کند (۴). همچنین، در اغلب نقاط دنیا، این میکروب بعنوان شایع‌ترین عامل عفونت ادراری

در کودکان معرفی می‌شود، اگرچه در گزارش‌های مختلف ارائه شده، میزان ابتلا به آن متفاوت بوده است. (۵، ۶، ۷ و ۸) از طرفی گزارش‌های متفاوت در مقاومت دارویی این میکروب از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، زیرا داروهایی که تا مدتی پیش به عنوان درمان انتخابی مطرح می‌شدند، با توجه به این مقاومت‌های گزارش شده، باید مورد ارزیابی مجدد قرار گیرند. البته در مورد حساسیت این میکروارگانیزم به داروها تفاوت وجود دارد.

در مطالعه‌ای که در پاکستان بر ۳۰۰ نوع اشریشیاکولی جدا شده از منابع مختلف انجام شده است، اغلب آنها به آمپی‌سیلین و کوتریموکسازول مقاوم بوده‌اند و مقاومت این میکروب به سفتریاکسون نیز ۳۴٪ گزارش شده است. (۹) همچنین در بررسی دیگری بصورت In-vivo، حدود ۲۳-۵۰٪ به آمپی‌سیلین، کوتریموکسازول و کانامیسین مقاوم بوده

در کودکان معرفی می‌شود، اگرچه در گزارش‌های مختلف ارائه شده، میزان ابتلا به آن متفاوت بوده است. (۵، ۶، ۷ و ۸) از طرفی گزارش‌های متفاوت در مقاومت دارویی این میکروب از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، زیرا داروهایی که تا مدتی پیش به عنوان درمان انتخابی مطرح می‌شدند، با توجه به این مقاومت‌های گزارش شده، باید مورد ارزیابی مجدد قرار گیرند. البته در مورد حساسیت این میکروارگانیزم به داروها تفاوت وجود دارد.

علت تب وارد مطالعه شدند و سایرین که مشخصات فوق را نداشتند از این مطالعه حذف شدند.

نمونه ادرار بیماران جمع‌آوری شد و پس از انتقال به آزمایشگاه میکروبیشناسی در محیط کشت مناسب رشد داده شد. برای تعیین حساسیت میکروبی از دیسک‌های آنتی بیوگرام استفاده شد، و نمونه‌ها به دو گروه حساس و مقاوم تقسیم شدند.

همچنین کودکان فوق به سه گروه سنی کمتر از ۲ سال، ۲-۵ سال و بیشتر از ۵ سال تقسیم شدند.

### نتایج

از ۱۸۸ بیمار بستری مورد مطالعه، با تشخیص پیلونفریت در ۱۱۲ مورد (۵۹/۶٪)، در کشت ادرار میکروب اشریشیاکولی رشد کرد.

با توجه به جدول شماره ۱، بیشترین تعداد بیماران در گروه سنی کمتر از دو سال (۴۹٪) بودند که در این میان دختران گروه سنی زیر دو سال، بیشتر مبتلایان را تشکیل می‌دادند.

جدول ۱: فراوانی مطلق و نسبی کودکان مبتلا به عفونت ادراری به تفکیک سن و جنس

سن	جنس	دختر	پسر	جمع
۲ تا ۵ سال		۵۸	۳۴	۹۲ (۴۹٪)
۳-۵ سال		۲۹	۱۲	۴۱ (۲۲٪)
۶-۱۲ سال		۴۲	۱۳	۵۵ (۲۹٪)
جمع		۱۲۹ (۶۸/۵٪)	۵۹ (۳۱/۵٪)	۱۸۸

براساس گروه‌های سنی کمترین میزان ابتلا در پسران گروه سنی زیردو سال و بیشترین آن در دختران گروه سنی ۶-۱۲ ساله بوده است. (جدول شماره ۲).

جدول ۲: فراوانی مطلق و نسبی کودکان مبتلا به عفونت ادراری با میکروب اشریشیاکولی به تفکیک سن و جنس

سن	جنس	دختر	پسر	جمع
۲ تا ۵ سال		۳۴ (۵۸/۵٪)	۱۲ (۳۵٪)	۴۶ (۵۰٪)
۳-۵ سال		۲۰ (۷۰٪)	۶ (۵۰٪)	۲۶ (۶۳٪)
۶-۱۲ سال		۳۴ (۸۱٪)	۶ (۴۶٪)	۴۰ (۷۲٪)
جمع		۸۸ (۶۸٪)	۲۴ (۴۱٪)	۱۱۲ (۵۹/۵٪)

ولی ۹۰٪ به جنتامایسین حساس بوده‌اند. (۱۰) در مطالعه Darza در اسپانیا نیز ۳۷٪ مقاومت به کوآموکسی کلاو و ۳۳٪ به کوتریموکسازول مشاهده شده است. (۱۱) در بررسی مقاومت به آمپی سیلین (۵۹٪) و کمترین میزان در برابر سفتریاکسون (۴۴٪) بوده است. (۱۲)

بنابراین عدم توجه به حساسیت میکروب در هر منطقه و شروع درمان کودکان مبتلا به عفونت ادراری با داروهای که در سایر نقاط دنیا پیشنهاد می‌شود، ممکن است در منطقه دیگر اثربخش نباشد و تأخیر در بهبود و نیز افزایش شانس بروز عوارض عفونت‌های ادراری را در این کودکان به دنبال داشته باشد. لذا این مطالعه به بررسی حساسیت دارویی این میکروارگانیسم می‌پردازد، تا بتواند راهنمای مناسبی در درمان کودکان مبتلا به عفونت ادراری، بخصوص قبل از تعیین حساسیت دارویی میکروب باشد.

### مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی، تمام کودکان بالای از یک ماه تا ۱۲ سال که با تشخیص عفونت ادراری طی ۵ سال در بیمارستان کودکان امیرکلا بستری و درمان شده بودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. بیماران با مشخصات زیر انتخاب شدند:

الف: کشت ادراری مثبت از پونکسیون یا کاتتر مثانه همراه با پیوری (بیش از ۵ عدد گلبول سفید در هر میدان میکروسکوپ از ادرار تازه ساتریفوژ شده)، در موارد اورژانس؛

ب: کشت ادراری مثبت با جریان وسط ادرار همراه با پیوری در آزمایش کامل ادرار؛

ج: کشت ادراری مثبت در نمونه گیری با کیسه ادراری همراه با تب بدون کانون مشخص دیگر و پیوری در حداقل دو نوبت جداگانه در بیمارانی که کنترل مثانه ندارند و در حالت غیر اورژانس.

تمام کودکان دارای افزایش درجه بدن بیش از ۳۷/۵ درجه سانتیگراد (دهانی) و بدون هیچ کانون دیگر توجیه کننده

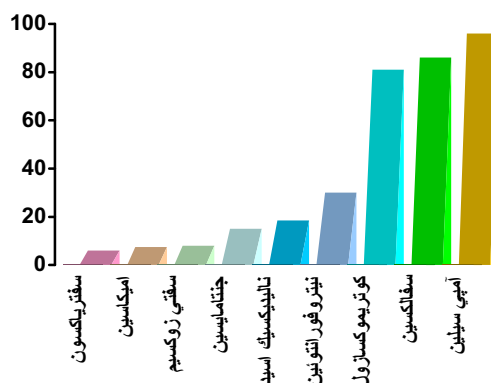
در هر سه گروه سنی مورد مطالعه، اشریشیاکولی در دختران بیش از پسران باعث ایجاد عفونت ادراری شده بود و در گروه‌های سنی بالاتر، فراوانی در دختران بیش از پسران بود، به طوری که در دختران ۱۲-۵ ساله، این ارگانیزم مسئول ۸۱٪ موارد ابتلا در دختران بود. لذا اهمیت بیشتر شناخت خصوصیات این میکروارگانیزم را بخصوص در دختران، نشان می‌دهد.

در بررسی حساسیت این میکروب به داروهای شایع مورد استفاده در کودکان مبتلا به عفونت ادراری، مشاهده شد که مقاومت آن در مقابل جنتامایسین ۱۵/۵٪ ولی در برابر آمیکاسین ۷/۵٪ بوده است. در بررسی Iqbal و حساسیت ۱۰۰٪ به آمیکاسین، در بررسی‌های Chiro و Orden مقاومت ۲/۵٪ و ۱۰٪، و Li ۴۴٪ مقاومت به جنتامایسین و ۱۰٪ به آمیکاسین گزارش شده است. (۹، ۱۰، ۱۳ و ۱۸) در مطالعه قاضی مقدم مقاومت به جنتامایسین ۲٪ بوده است (۱۶). مقاومت این ارگانیزم نسبت به آمیکاسین در حدود نصف جنتامایسین، احتمالاً دلیل مصرف کمتر این دارو بوده است. بنابراین، انتظار اثربخشی بیشتری از این دارو وجود دارد.

خوشبختانه، حساسیت بالایی در برابر ۲ داروی سفالوسپورین نسل سوم، یعنی سفتریاکسون و سفتریازوکسیم دیده شده است که شاید ناشی از استفاده نشدن در سطح وسیع این داروها باشد. در مطالعه قاضی مقدم، ۶٪ مقاومت به سفتریازوکسیم مشاهده شد. ولی متأسفانه در مطالعه برجی، ۴۴٪ مقاومت به سفتریاکسون گزارش شده است. (۱۶-۱۲) متأسفانه مقاومت این میکروب در مقابل سفالکسین دلیل استفاده وسیع از این دارو، در حدود ۸۶٪ بوده است. نگاهی به یکی از مطالعه‌های انجام شده نشان می‌دهد، که در سه دوره سال‌های ۸۹-۱۹۸۶، ۹۱-۱۹۹۰ و ۱۹۹۷ مقاومت به داروی سفالکسین به ترتیب ۵۴، ۵۶ و ۸۱٪ بوده است (۱۹) و متأسفانه به مرور زمان شاهدنداشتن تاثیر این دارو هستیم. حدود ۸۱٪ موارد اشریشیاکولی در این مطالعه به داروی کوتریموکسازول مقاوم بوده است. در یکی از مطالعه‌ها

در مجموع این میکروارگانیزم از ۴۱٪ کل پسران و ۶۸٪ کل دختران مبتلا به عفونت ادراری به دست آمد که بیشترین میزان ابتلا در گروه سنی ۱۲-۶ ساله (۷۲٪) و سپس در گروه سنی ۳-۵ ساله و سرانجام در گروه سنی کمتر از ۲ سال، به میزان ۶۳٪ و ۵۰٪ بوده است.

برحسب نمودار شماره ۱، کمترین میزان مقاومت این میکروب به داروهای رایج، نسبت به سفتریاکسون (۶٪) و سپس آمیکاسین (۷/۵٪) بود. در حالی که بیشترین مقاومت در برابر آمپی‌سیلین (۹۶٪) و سفالکسین (۸۶٪) به دست آمد.



نمودار ۱: درصد مقاومت اشریشیاکولی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج در درمان کودکان مبتلا به عفونت ادراری

### بحث و نتیجه‌گیری

براساس مطالعه انجام شده، حدود ۶۰٪ بیماران دچار عفونت ادراری با اشریشیاکولی شده بودند. میزان ابتلا در کودکان در گزارش‌های نقاط مختلف، متفاوت بوده است، مثلاً در مطالعه Begue و Ghiro به ترتیب ۹۰ و ۸۹/۹٪ بوده (۱۳-۱۴). و در مطالعه قدم لی این میکروب، مسئول ابتلای ۸۶/۵٪ کودکان مبتلا و در مطالعه قاضی مقدم نیز عامل ۵۸٪ موارد بود. (۱۶ و ۱۵) گرچه در مطالعه Eggert این عامل از حدود ۳۴/۶٪ کودکان مبتلا به عفونت ادراری به دست آمد (۱۷). بنابراین، در اغلب نقاط دنیا به عنوان شایع‌ترین میکروب مسئول عفونت ادراری شناخته شده است، اگرچه در میزان ابتلا به آن تفاوت‌هایی وجود دارد.

ادارای، این داروها از حساسیت بالاتری برخوردارند، و هنوز هم می‌توانند با ضریب اطمینان بالاتری استفاده شوند.

متأسفانه مقاومت این میکروب در برابر آمپی سیلین ۹۶٪ بود. در مطالعه Chiro، مقاومت به داروی آموکسی سیلین ۲۷٪ و در مطالعه Begue در برابر آمپی سیلین، ۴۰٪ گزارش شده است (۱۳-۱۴) و در بررسی برجی، پورشفیج و قاضی مقدم به ترتیب ۷۵٪، ۷۵٪ و ۹۵٪ بوده است (۲۰-۱۶). اگر چه با یافته‌های این مطالعه استفاده از داروی آمپی سیلین در درمان کودکان مبتلا به عفونت ادراری بی‌ثمر و غیرضروری به نظر می‌رسد، اما، در سایر نقاط دنیا برحسب آمارهای مختلف هنوز هم می‌تواند مؤثر واقع شود. براساس این مطالعه، مقاومت دارویی میکروب اشریشیاکولی به طور گسترده‌ای در مقابل داروهای مورد استفاده در حال افزایش است و اگر دقت کافی در استفاده بی‌مورد از این داروها نشود، شاهد مقاومت بیشتر این میکروب و تاثیر نداشتن داروهای اشاره شده در کودکان مبتلا خواهیم بود در حالی که این داروها در سایر نقاط دنیا هنوز هم می‌توانند مؤثر باشند و مورد مصرف قرار گیرند.

در شهر تهران، ۴۱٪، در گزارش دیگری از جنوب ایران ۴۸/۸٪ و در مطالعه قاضی مقدم حدود ۴۴٪ مقاومت به این دارو دیده شده است (۱۲، ۱۶ و ۲۰). در مطالعه Ghiri و Soyletir، مقاومت اشریشیاکولی به کوتریموکسازول به ترتیب ۱۱ و ۲۳٪ بود (۱۳ و ۲۱). متأسفانه، این دارو که زمانی به عنوان یکی از عوامل مؤثر در درمان کودکان مبتلا به عفونت ادراری استفاده می‌شد، با گذشت زمان بتدریج در بسیاری از نقاط دنیا، در برابر آن مقاومت ایجاد شده و اثربخشی آن کاهش یافته است.

در دو داروی نیتروفورانتوئین و نالیدیکسیک اسید، که مقاومت به آنها به ترتیب ۳۰ و ۱۸/۵٪ بوده است، در مطالعه Eggert، مقاومت بسیار کم، و حساسیت بالا در مقابل اشریشیاکولی در کودکان مبتلا به عفونت ادراری گزارش شده است (۱۷). در مطالعه قاضی مقدم، ۲٪ مقاومت به نالیدیکسیک اسید و در مطالعه‌ای دیگر در کانادا، مقاومت در مقابل نالیدیکسیک اسید ۱۸/۳٪ گزارش شد (۲۲-۱۶) در این مطالعه، مقاومت این میکروب در برابر داروهای فوق نسبت به سایر نقاط بالاتر است؛ ولی در مقایسه با سایر داروهایی که به صورت خوراکی در کودکان مبتلا به عفونت دستگاه مصرف طولانی مدت داروهای پیشگیری از عفونت

## منابع

- Hansson S, Jodal U. Urinary Tract Infection. In: Barrat TM(ed). Pediatric Nephrology. 4th ed. London: Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 835-50.
- Jones V, Asscher W. Urinary Tract Infection and Vesicoureteral Reflux. In: Edelman CM(ed). Pediatric Kidney Disease. V.2nd ed. Boston: Little and Brown, 1992; 1943-91.
- Williams GJ, Lee A, Craig JC. Long-Term Antibiotics for Preventing Recurrent Urinary Tract Infection in Children. Cochrane Database Syst Rev 2001;(4); CD001534.
- Sotto A, DeBoever CM, Fabbro-peray P, et al. Risk Factors for Antibiotic - Resistant Escherichia Coli Isolated from Hospitalized Patient with Urinary Tract Infection: a Prospective Study. Journal of Clinical Microbiology 2001; 39,438-44.
- Bianchetti MG, Markus-Vecero D, Schaad UB. Antibiotic Treatment of Urinary Tract Infection in Hospitalized Children. Schweiz Med Wochenschr 1995; 125(6); 201-6.
- Ahmad S, Ahmad F. Urinary Tract Infection at a Specialist Hospital in Saudi Arabia. Bangladesh Med Res Council Bull 1995; 21(3): 95-8.
- De Man P. Bacterial Attachment, Inflammation and Renal Scarring in Urinary Tract Infection. Wein Med Wechenschr 1991; 141 (23-24); 537-50.
- Craig JC, Irwig Ln, Knight JF, et al. Symptomatic Urinary Tract Infection in Preschool Australian Children. J Pediatr Child Health 1998; 34(2); 154-9.
- Iqbal M, Patel IK, Shah SH, et al. Susceptibility Patterns of Escherichia Coli: Prevalence of Multidrug-Resistant Isolates and Extended Spectrum Beta-Lactamase Phenotype. J Pak Med Assoc 2002; 52(9); 407-11

10. Orden JA, Ruiz-Santa-Quiteria JA, Garcia S, et al. In vitro Susceptibility of Escherichia coli Strains Isolated from Diarrhoeic Dairy Calves to 15 Antimicrobial Agents. *J Vet Med Binfect Dis Vet Public Health* 2000;47(5):329-35.
11. Daza R, Gutierrez J, Piedrola. Antibiotic Susceptibility of Bacterial Strains Isolated from Patients with Community-acquired Urinary Tract Infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18(3): 211-5.
- ۱۲- برجی، اباصلت؛ شهرکی، شهرام؛ مرادی عبدالوهاب: مقاومت دارویی اشریشیاکولی جدا شده از عفونتهای ادراری در زاهدان طی سالهای ۸۰-۷۹. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی زنجان، ۱۳۸۰، دوره ۹ شماره ۳۷، ص: ۳۳-۲۸.
13. Ghio L, Cracco AT, Sartor M, et al. Retrospective Study of Children with Acute Pyelonephritis Evaluation of Bacterial Etiology, Antimicrobial Susceptibility, Drug Management and Imaging Studies. *Nephron* 2002; 90 (1); 8-1.
14. Begue P. Antibiotic Treatment of Acute Pyelonephritis in the Child. *Arch Pediatr* 1998; 5 suppl; 3: 296S-310S.
- ۱۵- قدم لی، پرویز؛ مخلصی، پریسا: بررسی عوامل باکتریال و حساسیت آنتی بیوتیکی در عفونت های ادراری نوزادان و کودکان. طب و تزکیه، ۱۳۷۷، شماره ۲۸، صص: ۱۴-۸
- ۱۶- قاضی مقدم، بهروز؛ قبمیی، عزتاله؛ وکیلی، محمد علی؛ [و دیگران]: مقاومت آنتی بیوتیکی در عوامل باکتریال جدا شده از عفونت های ادراری در شهر گرگان. مجله اورولوژی ایران، ۱۳۸۱، دوره ۹ شماره ۳۵؛ صص: ۳۹-۳۴.
17. Eggret W, Eggret S, Ferreira E, The Pathogen Spectrum and its Resistance Behavior in Children with Urinary Tract Infection in Angola. *Kinderarzth Prax* 1992; 60(2); 46-8.
18. Li JB, Yu YS, Ma YL, Zhou WL, Yu XZ. Prevalence and Analysis of Risk Factors for Infections Caused by Resistant Escherichia Coli Strains in Anhui, China. *Infection* 2001; 29(4); 228-31.
19. Goldraich NP, Manfrio A, Febrile Urinary Tract Infection: Escherichia coli Suseptibility to Oral Antimicrobials *Pediatr Nephrol* 2002; 17(3); 173-6.
- ۲۰- پورشفیغ، محمدرضا؛ سیفی، مهناز؛ ریحانی، فرحناز؛ [و دیگران]: مقاومت آنتی بیوتیکی بیش از هزار پاتوژن جدا شده در انستیتو پاستور ایران. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی یزد، ۱۳۷۷، دوره ۶ شماره ۴؛ صص: ۳۹-۳۰.
21. Soyletir G, Gunalp A, Anitibiotic Susceptibility of E.coli Strains Isolated from Urinary Tract Infection and the Role of Metabolically Deficents Strains in These Infections. *Mikrobiyol Bul* 1985; 19(4); 210-217.
22. Harnett N. Transferable High Level Trimethoprim Resistance Among Isolates of Escherichia Coli from Urinary Tract Infection in Ontario Canada. *Epidemiol Infect* 1992; 109; 473-81.

## Escherichia Coli and Drug Sensitivity in Children with Urinary Tract Infection

Sorkhi H.(MD), Jabbarian Amiri A.(MD), Askarian A.(MD)

### Abstract

**Introduction:** Urinary tract infection (UTI) is the most common bacterial infection in children. By the age of seven years, 8.4% of girls and 1.7% of boys had at least one episode of UTI. With suitable treatment, risks of complications are decreased. E.coli is the most common cause of UTI, but sensitivity of this microorganism is different in the world.

**Objective:** Therefore this study has been done to determine the sensitivity of E.coli to drugs in this area.

**Materials and Methods:** In this study, all children over one month old with UTI that were admitted in Amirkola Children Hospital were evaluated, and the resistance of E.coli to common drugs that were used for treatment of UTI were evaluated.

**Results:** E.coli infected 59.5% of children, 41% of boys and 68% of girls with. The most resistance to Ampicilin was 96% and the least resistance to ceftriaxon was 6%. Eighty-one percent infected with E.coli were resistant to co-trimoxazol.

**Conclusion:** According to this study, resistance of E.coli to the most drugs that were used for treatment of UTI were different in comparison to other area which requires attention.

**Key words:** Child/ Drug Resistance/ Drug Resistance, Microbial/ Escherichia Coli Infectious/ Urinary Tract Infections