

TOPLUM KÖKENLİ ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONU ETKENİ GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ*

Sedat KAYGUSUZ¹, Teoman Z. APAN², Dilek KILIÇ¹

ÖZET

Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni 296 Gram negatif bakterinin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları prospektif olarak araştırılmıştır. Gram negatif bakterilerin % 58.4'ü *E.coli*, % 12.5'i *Proteus mirabilis*, % 10.8'i *Enterobacter aerogenes*, % 7.4'ü *Klebsiella pneumoniae*, % 4.4'ü *Klebsiella oxytoca*, % 3.7'si *Proteus vulgaris* ve % 2.7'si *Enterobacter cloacae* olarak tanımlanmıştır. En etkili antibiyotikler piperasilin/tazobaktam, imipenem, netilmisin, amikasin, siprofloksasin ve ofloksasin olarak belirlenirken, amoksisilin, trimetoprim/sulfametoksazol, piperasilin ve amoksisilin/klavulanik aside yüksek oranda direnç tesbit edilmiştir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) direnci suşların % 8.4'ünde saptanmıştır.

Giderek artan direnç nedeniyle, üriner sistem infeksiyonlarının etkili tedavisi antibiyotik duyarlılıklarına göre düzenlenmelidir. Toplum kökenli suşlarda da GSBL oluşturma dikkate alınmalı ve tedaviler buna göre yönlendirilmelidir.

SUMMARY

Resistance to various antibiotics of Gram-negative bacteria isolated from community-acquired urinary tract infections.

Susceptibility of 296 Gram-negative bacteria responsible for community acquired urinary tract infections to different antibiotics was investigated. The percentages of Gram-negative bacteria isolated were as follows: *E.coli* 58.4 %, *Proteus mirabilis* 12.5 %, *Enterobacter aerogenes* 10.8 %, *Klebsiella pneumoniae* 7.4 %, *Klebsiella oxytoca* 4.4 %, *Proteus vulgaris* 3.7 %, *Enterobacter cloacae* 2.7 %. While piperacillin/tazobactam, imipenem, netilmicin, amikacin, ciprofloxacin and ofloxacin were found to be the most effective antibiotics, high resistance rates were found for amoxicillin, trimethoprim/sulfamethoxazole, piperacillin and amoxicillin/clavulanate. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production was determined as 8.4 %.

Because of the increasing resistance, the effective treatment of urinary tract infections should be planned in accordance with the antibiotic susceptibility. Moreover, the increasing rate of resistance due to the ESBL in community strains should be under consideration and treatments should be directed accordingly.

GİRİŞ

Birçok yeni antibiyotiğin kullanıma girmesine karşın, üriner sistem infeksiyonları tüm dünyada hala önemli morbidite nedenidir. Bu infeksiyonlara en sık neden olan mikroorga-

*16. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (4-9 Haziran 2001, Antalya).

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1- İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2- Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale.

nizmalar Gram negatif bakteriler, özellikle de *Escherichia coli*'dir (25,26). Üropatojen bakterilerin virülans faktörleri ile beraber konağın cinsiyet, gebelik, diyabet, yaşlılık, vezikoüreteral reflü, kateter kullanımı gibi özellikleri infeksiyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır (1,7,11,18,22,31). Üriner sistem infeksiyonlarında uygun olmayan tedaviler, direnç gelişimine ve dirençli suşlarla yeni infeksiyonların oluşmasına yol açmakta, ilaç yan etkilerinin görülme sıklığının artmasına ve ekonomik yük eklenmesi gibi olumsuzluklara zemin hazırlamaktadır. Gram negatif bakterilerdeki beta-laktamaz direnci önemli olup, son yıllarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) direncinde artışlar görülmektedir (2,19). Bu olumsuzlukların engellenmesi veya hiç olmazsa azaltılması sorumlu etkenin izole edilip, duyarlılığının belirlenmesi ve tedavide en uygun antibiyotiğin kullanılmasıyla sağlanabilecektir (9,20,21).

Bu çalışma toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni olan Gram negatif bakterilerde çeşitli antibiyotiklere direnç durumlarının incelenmesi ve GSBL üretimlerinin araştırılması amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda toplum kökenli üriner sistem infeksiyon etkeni olan Gram negatif bakteriler izole edilmiştir. Bu amaçla hastalardan steril şartlarda alınan orta akım idrarı kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara ekilerek, 37°C'de 16-24 saatlik inkübasyon sonrasında, 10⁵ koloni/ml ve üzerinde üreyen Gram negatif bakteriler koloni morfolojileri, Gram boyaması, biyokimyasal test sonuçlarıyla tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılığının araştırılması amacıyla, NCCLS standartlarına göre 19 antibiyotik (amoksisilin, amoksisilin/klavulanat, piperasilin, piperasilin/tazobaktam, sefuroksim, sefprozil, seftazidim, sefotaksim, sefepim, aztreonam, İmipenem, tobramisin, gentamisin, netilmisin, amikasin, nitrofurantoin, trimetoprim/sulfametoksazol, siprofloksasin, ofloksasin) için disk difüzyon testi uygulanmıştır (24).

Çalışmaya dahil edilen Gram negatif bakterilerin GSBL üretilip üretilmediği çift disk sinerji yöntemiyle araştırılmıştır (6). Bu amaçla duyarlılık için kullanılan antibiyotik diskleri merkezde amoksisilin/klavulanat (AMC-20/10 µg) diski olacak şekilde ve merkezden merkeze uzaklığı 25 mm olarak çevreye seftazidim (CAZ-30 mg), sefotaksim (CTX-30 µg), aztreonam (AZT-30 µg), amoksisilin (AMX-10 µg) diskleri dizilmiş, amoksisilin/klavulanat diskine bakan yüzeylerdeki inhibisyon zon genişlemesi GSBL pozitifliği olarak değerlendirilmiştir (6).

BULGULAR

İzole edilen bakteriler tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. İzole edilen Gram negatif bakteriler ve izolasyon sıklıkları.

Bakteri	Sayı	%
<i>Escherichia coli</i>	173	58.4
<i>Proteus mirabilis</i>	37	12.5
<i>Proteus vulgaris</i>	11	3.7
<i>Enterobacter aerogenes</i>	32	10.8
<i>Enterobacter cloacae</i>	8	2.7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22	7.4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	13	4.4
Toplam	296	

SuŖların 19 antibiyotiğe duyarlılık sonuçları incelendiğinde, en etkili antibiyotikler geniŖ spektrumlu penisilinler, karbapenemler, sefepim ve kinolonlar olarak belirlenmiŖtir (Tablo 2).

Tablo 2. Gram negatif bakterilerin çeŖitli antibiyotiklere direnç oranları (%).

Antibiyotikler	E.coli	Proteus spp.	Enterobacter spp.	Klebsiella spp.	Toplam
Amoksisilin	56.6	54.2	52.5	85.7	59.1
Amoksisilin/klavulanat	21.5	18.8	27.5	17.1	21.4
Piperasilin	27.7	20.8	15	25.7	24.7
Piperasilin/tazobaktam	1.2	2.1	0	2.9	1.4
Sefuroksim	4.7	18.7	47.5	11.4	13.6
Sefprozil	9.8	25	55	14.3	18.9
Seftazidim	2.3	14.6	5.3	0	4.4
Sefotaksim	1.8	10.9	10	8.6	5.1
Sefepim	1.2	4.2	0	2.9	1.7
Aztreonam	4	16.7	30	8.6	10.1
İmipenem	0	0	10	0	1.4
Tobramisin	6.5	7.9	2.9	4.5	6
Gentamisin	3.5	6.3	0	11.8	4.5
Netilmisin	1.2	0	0	6.5	1.4
Amikasin	0.6	6.4	2.5	0	1.7
Nitrofurantoin	2.9	14.9	45	5.7	9.5
Trimetoprim/sulfamet.	42.2	48.9	17.9	27.3	38.4
Siprofloksasin	5.8	0	2.9	0	3.8
Ofloksasin	5.5	0	2.9	0	3.5

GSBL oranının en yüksek olduğu mikroorganizma olarak *E.coli* (% 9.8) tesbit edilmiŖtir (Tablo 3).

Tablo 3. İzole edilen Gram negatif bakterilerde GSBL sıklığı.

Bakteri	n	%
E.coli	17	9.8
Klebsiella spp.	3	8.6
Proteus spp.	4	8.3
Enterobacter spp.	1	2.5
Toplam	25	8.4

TARTIŖMA

Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarının ampirik tedavisinde önerilen antibiyotikler amoksisilin, amoksisilin/klavulanat, 2. kuŖak sefalosporinler, trimetoprim/sulfametoksazol, nitrofurantoin ve kinolonlardır (13). Ancak bu antibiyotiklerin yaygın ve uygun-suz kullanımı, bakterilerde direncin artmasına neden olmakta, bu da tedavide başarısızlığa yol açmaktadır. Bu direnç oranları çalıŖılan hasta gruplarına göre oldukça deĐiŖkenlik göstermektedir (15,16,23).

Amoksisiline direnç *E.coli*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. ve *Klebsiella* spp.'de sırasıyla % 56.6, % 54.2, % 52.5 ve % 85.7 bulunurken, amoksisilin/klavulanata ise sırasıyla % 21.5, % 18.8, % 27.5 ve % 17.1 olarak saptanmıştır. Piperasilin/tazobaktam direnci amoksisilin/klavulanat direncinden çok daha düşük bulunmuştur (Tablo 2). Benzer sonuç başka çalışmalarda da gösterilmiştir (10,12,13,16,23).

Sefalosporinlerde kuşak sayısı arttıkça, direnç oranı azalmaktadır. Sefuroksim ve sefprozile direnç oranları benzer bulunmakla beraber, 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere daha düşük direnç oranları elde edilmiştir (Tablo 2). Sefepim, *Enterobacteriaceae* türlerine oldukça etkin olmasının yanında *Pseudomonas* suşlarına da güçlü aktivitesi olan 4. kuşak bir sefalosporindir. Özellikle kromozomal tip 1 (AmpC) beta-laktamaz oluşturan Gram negatif bakterilere aktivitesi fazla olup, diğer birçok beta-laktamaz enzimlerinin hidrolizine dayanıklı, ancak GSBL ile hidrolize duyarlıdır (14). Suşlarımızda sefepim direnci *Enterobacter* türlerinde tesbit edilmezken, en yüksek *Proteus* suşlarında (% 4.2) bulunmuştur. Erdemoğlu ve ark. (8) idrardan izole edilen *E.coli*, *Enterobacter* spp. ve *Klebsiella* spp. suşlarında sefepim direncini sırasıyla % 4, % 8 ve % 2.5 olarak bulmuşlardır. Kurutepe ve ark. (15) *Enterobacteriaceae*'de sefepim direncini % 0.9, Karayay ve ark.(14) % 1.3, Sütçü ve ark. (27) ise % 6 olarak bulmuşlardır.

Bir beta-laktam antibiyotik olan aztreonama direnç oranı, en düşük *E.coli*'de (% 4), en yüksek *Enterobacter* türlerinde (% 30) tesbit edilmiştir. Hoşgör ve ark. (12) *E.coli* suşlarında aztreonam direnci tesbit etmemişlerdir.

Karbapeneme direnç oranı yalnız *Enterobacter* suşlarında (% 10) tesbit edilmiştir. Hoşgör ve ark. (12) *E.coli*'de karbapenem direnci tesbit etmezken, Kurutepe ve ark. (15) meropenem direncini % 2.9, Erdemoğlu ve ark. (8) imipenem direncini % 8, meropenem direncini % 12 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda diğer Gram negatif bakterilerde ise % 1.8-12 arasında direnç tesbit edilmiştir.

Kinolonlara *Proteus* ve *Klebsiella* suşlarında direnç tespit etmezken, *E.coli* ve *Enterobacter* suşlarında düşük seviyede (sırasıyla % 5.8 ve % 2.9) direnç bulunmuştur (Tablo 2). Kinolonlar, direnç oranının düşük olması nedeniyle, komplike olmamış toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında kullanılacak ilk seçenek antibiyotik grubu olarak görünmektedir. Aydın ve ark. (5) ofloksasin ve siprofloksasine direnci *E.coli*'de % 1.5 oranında bulurken, *Klebsiella* ve *Enterobacter* suşlarında direnç tesbit etmemişlerdir. Ulusoy ve ark.(30) ise idrar yolu infeksiyonlarından izole edilen bakterilerde siprofloksasin direncini *E.coli*'de % 5, *K.pneumoniae*'de % 6, *Proteus* türlerinde % 0 olarak bildirirken, tüm *Enterobacteriaceae* ailesine karşı etkinlik oranını % 94.3 olarak bulmuşlardır. Hoşgör ve ark. (12) toplum kökenli üriner sistem infeksiyon etkeni *E.coli* suşlarında siprofloksasin ve ofloksasin direncini sırasıyla % 8 ve % 7 olarak saptamışlardır. Kurutepe ve ark. (15) Gram negatif bakterilerde siprofloksasin direncini % 5.7 olarak bildirmişlerdir.

Aminoglikozitler üriner sistem infeksiyonlarında sıkça kullanılan bir diğer antibiyotik grubudur. Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi aminoglikozitlere direnç oranları da antibiyotik kullanım politikalarına bağlı olarak değişebilmektedir. Aminoglikozitlere karşı aminoglikozit modifiye edici enzimler aracılığıyla meydana gelen direnç en az amikasinde görülmektedir. Çalışmamızda da Gram negatif suşlarımızda en az direnç oranı amikasinine karşı elde edilmiştir (Tablo 2). Yapılan başka çalışmalarda da idrardan izole edilen Gram negatif bakteriler arasında amikasinine % 1-17.8, gentamisine % 4-45.6, netilmisine % 2.7-34.4 direnç saptanmıştır (8,12,15,29).

Çalışmamızda trimetoprim/sulfametoksazol direnci en yüksek *Proteus* suşlarında (% 48.9) görülürken, en az direnç *Enterobacter* suşlarında (% 17.9) bulunmuştur. Daha çok toplum kökenli infeksiyonların tedavisinde kullanılan bu antibiyotiğe karşı direnç yüksek

oranlara çıkmıştır. *E.coli*'de direnç oranı % 42.2, *Klebsiella* suşlarında % 27.3 olarak tesbit edilmiştir. İdrardan izole edilen *E.coli* suşlarında trimetoprim/sulfametoksazol direnci % 37-64.8 oranlarında bildirilmiştir (12,29,30). Diğer Gram negatif bakterilerde de benzer oranlar elde edilmiştir (15).

Beta-laktamazlar, kromozomal veya plazmid kontrolünde sentezlenmektedir (2,19). Bu enzimler penisilin, sefalosporin ve diğer beta-laktam antibiyotiklere bağlanarak, henüz kendi hedeflerine ulaşmadan onları hidrolize eden ve bu suretle bakterilerde direnç sağlayan enzimlerdir (6). GSBL enzimleri esasen hastane kaynaklı infeksiyonlarda ciddi bir problem olmakla beraber, toplum kökenli suşlarda da sıklığı giderek artmakta, bu da tedavide zorluklara neden olmaktadır (17,32). Bu mekanizmayı etkisiz hale getirmek için beta-laktam antibiyotikler, klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleriyle kombine edilmektedir (10,26). En yüksek GSBL oranı *E.coli* suşlarında tesbit edilmiştir (% 9.8). Bunu *Klebsiella* spp. (% 8.6), *Proteus* spp. (% 8.3) ve *Enterobacter* spp. (% 2.5) izlemiştir. GSBL daha çok *K.pneumoniae*, *E.coli*, *Enterobacter* ve *Citrobacter* suşlarında saptanmaktadır (3). Taş ve ark. (28) toplum kökenli üriner sistem etkeni *Klebsiella* suşlarında GSBL oranını iki yöntemle % 17 ve % 23 olarak bulmuşlardır. GSBL yapan bakterilerin karbapenemleri parçalayamadığı ve bu antibiyotiklerin % 100'e yakın bir etkinliğe sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır (14,15). Yıldız ve ark. (32) hastane ve toplum kökenli suşlarda, hastane kaynaklı suşlarda 4 kat fazla olarak, GSBL oranını *E.coli*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. ve *Klebsiella* spp.'de sırasıyla % 12.6, % 0, % 16.7 ve % 35.3 olarak tesbit etmişlerdir. Antibiyotik kullanımının iyi denetlendiği ülkelerde GSBL üretimi minimal düzeylerde iken, irrasyonel antibiyotik kullanımının yüksek olduğu Yunanistan ve bizimki gibi ülkelerde daha yüksek oranlar bildirilmektedir (4). Bu enzimler aztreonam, sefotaksim, seftazidim gibi oksimino beta-laktamları, penisilinleri ve sefalosporinleri hidroliz ettiğinden, tedavide alternatifler azalmaktadır. GSBL genleri transfer edilebilen plazmidler üzerinde olup, sıklıkla diğer antibiyotik direnç genleriyle beraber bulunmaktadır. Bu enzimlere en dayanıklı antibiyotikler karbapenemler ve sefamisinlerdir. GSBL oluşturan suşlarda kinolon direnci de yüksek bulunmaktadır (2).

Beta-laktam antibiyotiklerle cevap alınamayan toplum kökenli Gram negatif bakteri infeksiyonlarında, özellikle geniş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonamın duyarlılığında azalma görülmesi gibi durumlarda GSBL de akla gelmeli, rutin duyarlılık testlerinin yanında çift disk sinerji yöntemi ile GSBL varlığı araştırılarak, rasyonel tedavinin yapılması ve böylece gereksiz harcamaların ve tedavi başarısızlıklarının önüne geçilmesi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Agarwal S: Vesicoureteral reflux and urinary tract infections, *Curr Opin Urol* 10 : 587 (2000).
- 2- Akıncı E, Karahan M, Karabiber N, Kılıç H: Hastanede yatan hastalardan ve poliklinik hastalarından izole edilen *K.pneumoniae*, *E.coli* ve *Enterobacter* suşlarında GSBL araştırılması ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi, *ANKEM Derg* 14: 65 (2000).
- 3- Aktaş O, Ertek M, Görgün S, Çelebi S, Keşli R: GSBL üreten Gram olumsuz enterik bakterilerin antimikrobiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 12: 128 (1998).
- 4- Arstilla T, Auvinen H, Hukovinen P, The Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance: Beta-lactam resistance among *E.coli* and *Klebsiella* spp. blood culture isolates in Finnish hospitals, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 468 (1994).

- 5- Aydın MD, Büyükbaba Ö, Anđ Ö: İdrar yolu infeksiyonu etkeni Enterobacteriaceae suşlarında kinolon duyarlılığı, *ANKEM Derg* 10: 19 (1996).
- 6- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA: A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure, *Antimicrob Agents Chemother* 39: 1211 (1995).
- 7- Çam SS, Derbentli Ş: Üropatojen E.coli suşlarının aerobaktin oluşturma özelliği ve fimbriyalarının incelenmesi, *İnfeksiyon Derg* 13: 531 (1999).
- 8- Erdemoğlu A, Kocabeyođlu Ö, Birinci İ: Sefepim, meropenem ve imipenem ile diğer bazı sefalosporinlerin idrardan izole edilen E.coli ve Enterobacter suşlarına etkinliğinin araştırılması, *ANKEM Derg* 11: 124 (1997).
- 9- Fenwick EA, Briggs AH, Hawke CI: Management of urinary tract infection in general practice: a cost-effectiveness analysis, *Br J Gen Pract* 50 : 635 (2000).
- 10- Gürbüz OA, Ülkar GB, Yetkin Gİ, Ceryan N, Mert A: Sulbaktam-ampisilin ve amoksisilin-klavulanik asitin E.coli suşlarına etkinliklerinin karşılaştırılması, *Mikrobiyol Bült* 35: 219 (2001).
- 11- Hooton TM: Pathogenesis of urinary tract infections: an update, *J Antimicrob Chemother* 46 (Suppl 1): 1 (2000).
- 12- Hoşgör M, Coşar G, Özbakkalođlu B, Ermertcan Ş, Yavaşal A, Taşlı H: E.coli suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının saptanmasında Dio-Sensitest ve disk difüzyon yöntemlerinin karşılaştırılması, *İnfeksiyon Derg* 12: 477 (1998).
- 13- Hou F, Li J, Gao L, Chen Y: A randomized controlled clinical trial on piperacillin/tazobactam versus ticarcillin/clavulanic acid for the treatment of bacterial infections, *Chin Med J (Engl)* 111: 1039 (1998).
- 14- Karayay S, Gürler N, Kaygusuz A, Öngen B, Töreci K: Gram negatif bakteri suşlarında sefepim direnci, *ANKEM Derg* 11: 119 (1997).
- 15- Kurutepe S, Sürücüođlu S, Deđerli K, Özbilgin A, Özbakkalođlu B: Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 12: 371 (1998).
- 16- Leblebiciođlu H, Günaydın M, Saniç A, Büyükkalpelli R: İdrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif basillerin beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotiklere duyarlılıklarının karşılaştırılması, *Mikrobiyol Bült* 28: 218 (1994).
- 17- Leblebiciođlu H, Has Y, Erođlu C, Sünbül M, Esen Ş, Günaydın M: Detection of extended spectrum beta-lactamases in E.coli and K.pneumoniae, *J Chemother* 11: 103 (1999).
- 18- Liedl B: Catheter-associated urinary tract infections, *Curr Opin Urol* 11: 75 (2001).
- 19- Livermore D M: Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance, *Clin Microbiol Rev* 8: 557 (1995).
- 20- Naber KG: Survey on antibiotic usage in the treatment of urinary tract infections, *J Antimicrob Chemother* 46 (Suppl 1): 49 (2000).
- 21- Nassar NT: Management of urinary tract infections, *J Med Liban* 48: 278 (2000).
- 22- Ovalle A, Levancini M: Urinary tract infections in pregnancy, *Curr Opin Urol* 11: 55 (2001).
- 23- Özenci MV, Kırdar S, Yüce A, Yuluđ N: Üriner sistem infeksiyonlarında izole edilen E.coli suşlarının sulbaktam-ampisilin ile klavulanik asit-amoksisilin duyarlılıklarının karşılaştırılması, *İnfeksiyon Derg* 13: 71 (1999).
- 24- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, Approved Standard M2-A7, NCCLS, Wayne (2000).

- 25- Russell DB, Roth NJ: Urinary tract infections in men in a primary care population, *Aust Fam Physician* 30 : 177 (2001).
- 26- Sobel JD, Kaye D: Urinary tract infections, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5.baskı" kitabında s. 773, Churchill Livingstone, New York (2000).
- 27- Sütçü A, Fındık D, Tuncer İ, Baysal B: E.coli ve Pseudomonas suşlarına sefepim ve bazı sık kullanılan antibiyotiklerin etkinlikleri, *ANKEM Derg* 11: 469 (1997).
- 28- Taş E, Bahar Ülkar G, Erhan M, Gürbüz O, Çağatay M, Tülek N, Mert A: Klebsiella suşlarında ESBL (geniş spektrumlu beta-laktamaz) sıklığının çift disk sinerji ve E test yöntemi ile saptanması, *ANKEM Derg* 12: 125 (1998).
- 29- Tekerekoğlu MS, Durmaz B, Sönmez E, Köroğlu M, Şahin K: Üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı in vitro direnç durumu, *İnfeksiyon Derg* 12: 375 (1998).
- 30- Ulusoy S, Ökan F, Tünger A: İdrar yolu infeksiyonlarından soyutlanan bakteriler ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi, 11. *Antimikrobik Kemoterapi Günleri*, Bildiri Kitabında s. 60, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, İstanbul (1995).
- 31- Wullt B, Bergsten G, Connell H, Rollano P, Gebretsadik N, Hull R, Svanborg C: P fimbriae enhance the early establishment of E.coli in the human urinary tract, *Mol Microbiol* 38: 456 (2000).
- 32- Yıldız Ü, Durmaz G, Us T, Akgün Y: Geniş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan enterik bakterilerin meropenem, imipenem, sefodizim ve sefepim duyarlılıkları, *İnfeksiyon Derg* 14: 373 (2000).