

HASTANE DIŞINDA DİRENÇLİ *ESCHERICHIA COLI*: AKUT SİSTİT TEDAVİSİ DEĞİŐİYOR MU ?

Sercan ULUSOY

Non-komplike akut sistit (NKAS) en sık görülen toplum kökenli infeksiyonlardan biridir. Özellikle genç ve cinsel aktivite dönemindeki kadınlarda ani başlayan dizüri, sıkışma hissi, sık idrara çıkma ile karakterize, bir alt üriner sistem infeksiyonu olarak tanımlanır. Bazen, mukoza inflamasyonunun fazla olduğu durumlarda hematuride olabilir. Laboratuvar bulgusu olarak piyüri (idrarda mm^3 'ünde 10'dan fazla lökosit) ve bakteriüri (idrarda mm^3 'ünde 10^3 veya daha fazla bakteri üremesi) tanıyı tamamlar (8). NKAS hemen daima kadınlarda görüldüğünden kadınlara özgü bir hastalık olarak değerlendirilebilir. Aslında NKAS tedavisinde değişik antibiyotiklerin kısa süreli kullanımları ile oldukça iyi yanıtlar alınabilmektedir. Bununla birlikte bazı durumlarda tedavi başarısızlıkları da söz konusu olabilmektedir (8).

Kadınlardaki NKAS etkenleri incelendiğinde oldukça dar bir etken spektrumunun söz konusu olduğu görülür. Olguların en az % 80-85'inde etken *Escherichia coli*'dir. % 5-10 olguda ise *Staphylococcus saprophyticus* etken olarak bildirilmektedir. Ayrıca *Klebsiella* türleri, *Proteus* türleri gibi Gram negatif bakteriler de ender olarak etken olabilmektedir (8,11,13). Bir başka deyişle; NKAS tanısı konan bir kadında etkenleri ve duyarlılık profillerini tahmin etmek çok zor değildir. Bu nedenle NKAS'lı hastalarda rutin olarak idrar kültürü yapılması önerilmez. Zaten çoğu hastada kültür sonuçları hastanın semptomlarının gerilemesi veya düzelmesinden sonra alınabilmektedir. Sonuçlar geç gelmekte ve kost-efektif olup olmadığı bilinmemektedir. Dolayısıyla, NKAS olgularında günümüzde en kabul gören görüş ampirik olarak uygulanan kısa süreli tedavidir (7,11,12).

Özellikle üç günlük kısa süreli tedavinin NKAS'deki etkinliği çok sayıda çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu rejimlerin avantajları arasında iyi hasta uyumu, düşük maliyet, daha az yan etki, dirençli kökenlerin seçilmesi açısından perineal, rektal ve vaginal florada daha düşük selektif etki sayılabilir. Ayrıca bir çok çalışmada tedavinin üçüncü gününde bakteriürinin persistans göstermesinin parankimal tutulumun, buna bağlı olarak da komplike edici bir faktörün varlığına işaret ettiğı gösterilmiştir. Bu nedenle kısa süreli tedaviye yanıtızlık komplike üriner sistem infeksiyonu varlığı ve ileri ürolojik incelemeler için bir tanı aracı olarak kullanılabilir (8,11,12).

Yine çok sayıdaki araştırmaya göre hangi antibiyotik kullanılırsa kullanılsın üç günlük tedavi rejimleri tek doz tedavi rejimlerine göre daha iyi sonuç vermektedir. Ayrıca, tedaviyi yedi güne kadar uzatmanın ek bir yararı da yoktur. Üç günlük tedavi yedi günlük tedaviye göre hem daha ucuz, hem

de daha az yan etki insidensine sahiptir. Ancak, beta-laktamlar söz konusu olduğunda üç günlük tedavinin etkinliği yedi günlük tedaviye göre belirgin olarak düşük olmaktadır (8). Tek doz tedavi rejimleri önceki yıllarda çok uygulanmış, ancak yüksek relaps oranları bildirilmiştir. Bu durum özellikle beta-laktamlar ile yapılan tedavi rejimlerinde gözlenmiştir. Tek doz tedavi ile en iyi sonuçlar trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) ile alınmıştır. Florokinolonlar ile de iyi sonuçlar alınmakla birlikte özellikle *S.saprophyticus* için tedavi başarısızlıkları bildirilmiştir. Bu nedenle günümüzde NKAS tedavisinde en kabul gören tedavi rejimi üç günlük oral tedavidir. Seçilecek ajanlar arasında çok sayıda seçenek olmakla birlikte TMP-SMX ve florokinolonlar en çok tercih edilen ve önerilen ajanlardır. TMP-SMX ve kinolon tedavilerinde beta-laktamlarla kıyaslandığında kesin olarak daha yüksek başarı oranları söz konusudur (3,6,7,8,11).

Gerek TMP-SMX, gerekse florokinolonlar, idrarda çok yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaşabilmektedirler. Ayrıca, en sık rastlanan üriner sistem patojenlerine karşı çok iyi in-vitro etkinliğe sahiptirler. TMP-SMX'in NKAS tedavisinde kullanımı daha eskiye dayanır ve daha yaygın kullanılmıştır. Son yıllarda ise florokinolonlar gerek alt, gerekse üst üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde çok yoğun olarak çalışılmış ve etkinlikleri kanıtlanmıştır (12). TMP-SMX ile yapılan çok sayıdaki karşılaştırmalı çalışma sonuçları alt üriner sistem infeksiyonlarının 3 günlük, üst üriner sistem infeksiyonlarının 10 günlük klasik tedavilerinin benzer başarı oranlarına sahip olduğunu göstermiştir. Gerek TMP-SMX, gerekse florokinolonlar normal barsak veya vaginal florayı değiştirmeksizin perineal, vaginal ve perirektal floranın rezervuar üriner patojenlerini de elimine ederek ek bir avantaj da sağlarlar. Bu özellik bu iki ajanın üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde beta-laktamlara tercih edilmesinin en önemli nedenlerinden biridir. Ancak, TMP-SMX ve florokinolonlar arasında tercih konusu halen tartışmalı olup, netlik kazanmış değildir (8).

Tüm bakterilerde olduğu gibi üriner sistem patojenlerinde de antibakteriyel ajanlara karşı direnç oranlarının artması tedavide başarısızlıklara neden olabilmektedir. Bu nedenle kullanılan ajanlara karşı direnç durumları tedavi rejimlerini de tartışılır hale getirebilmektedir (1,3). Bununla birlikte tedavi başarısını etkileyen tek faktör direnç sorunu değildir. Kullanılan ajanların önemli farmakolojik özellikleri de bu konuda rol oynamaktadır. Özellikle üriner sistem infeksiyonları söz konusu olduğunda bu özellikler daha da belirleyici olmaktadır (5).

a) Direncin rolü

Toplum kökenli infeksiyonlardan soyutlanan *E.coli* kökenlerinin sulfonamitlere, amoksisiline ve diğer beta-laktamlara karşı giderek artan direnci bu ajanların NKAS tedavisinde kullanımlarının azalmasına yol açmıştır. Günümüze değin TMP-SMX ve florokinolon direnci ise daha az oranlarda ortaya çıkmıştır. Ancak, son zamanlarda ABD, Avrupa, Japonya ve Latin Amerika ülkelerinden NKAS'li hastalardan izole edilen *E.coli* kökenlerinde TMP-SMX'e karşı direncin giderek artmakta olduğunu gösteren çok sayıda çalışmalar yayınlanmaya ve TMP-SMX'in NKAS'in ampirik tedavisinde kullanımı sorgulanır hale gelmeye başlamıştır (6,15). Örneğin, 50 yaş altı NKAS'li kadın hastalardan izole edilen 4000'den fazla (% 90'dan fazlası *E.coli*) izolatta TMP-SMX direnci 1992 yılında % 9 iken 1996'da % 18'e, aynı periyotta ampisilin direnci % 26'dan % 34'e yükselmiştir. *E.coli*'deki kinolon direnci ise daha düşük kalmıştır (% 2'den az). Bir başka çalışmada ABD'de *E.coli*'deki TMP-SMX direncinin ülkenin batısından doğusuna gidildikçe % 7'den % 32'ye yükseldiği bildirilmiştir (15). Avrupa'da da durum çok farklı değildir. 1997 yılı verilerine göre İngiltere'de NKAS'li hastalardan izole edilen *E.coli* kökenlerinde amoksisilin direnci % 48, TMP-SMX direnci % 24, siprofloksasin direnci % 1 civarındadır. Finlandiya, Fransa, Almanya ve İspanya'da TMP-SMX direnci % 20 - % 43 arasında, siprofloksasin direnci % 1 - % 10 arasında bildirilmiştir. Aynı çalışmalarda amoksisilin direnci % 52'ler, amoksisilin/klavulanik asit direnci de % 37'lere kadar çıkabilmektedir. Genel olarak bakıldığında Batı Avrupa ülkelerinde TMP-SMX direncinin ortalama olarak % 20'nin üzerinde olduğu görülmektedir. Florokinolon direnci ise en düşük Finlandiya'da, en yüksek ise İspanya'dadır (norfloksasin % 30). Bu farklılıkların reçeteleme alışkanlıkları ve uygunsuz antibiyotik kullanımına bağlı olması olasıdır (3). Antibiyotiklerin doku veya idrardaki subinhibitör konsantrasyonlarına bakterilerin uzun süre maruz kalmaları direnç gelişimi açısından son derece önemlidir. İspanya'da ilk kinolonlardan olan pipedimik asidin zamanında çok yaygın kullanımı üropatojenlerde florokinolonlara direnç gelişimi için gerekli olan basamak mutasyon sayısının azalmasına, bu nedenle kinolon direncinin yüksek olmasına neden olmuş olabilir (3).

Ülkemizde de NKAS olgularından izole edilen *E.coli* kökenlerinde değişik antibiyotiklere karşı direnci araştıran çok sayıda yayınlanmış çalışma vardır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre beta-laktam direnci oldukça yüksek düzeydedir. TMP-SMX'e direnç oranları değişik çalışmalarda önemli farklılıklar göstermektedir. Genelde yüksek olmakla birlikte bazı çalışmalarda % 27 iken, bazı çalışmalarda ise % 72.8 gibi yüksek oranlara çıkabilmektedir. Kinolon direncinin de farklı çalışmalarda değişkenlik göstermesine karşın daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. Elçi ve ark. (2) üropatojen *E.coli* kökenlerinde ofloksasin direncini % 12, siprofloksasin direncini % 10, pefloksasin direncini % 14 olarak bildirmişlerdir. Koç ve ark. (9) ise % 3.6 ofloksasin direnci

bildirmişlerdir. Tekerekoğlu ve ark.(16) TMP-SMX'e % 61, kinolonlara ise % 10 direnç saptamışlardır. Benzer şekilde Yaylı ve ark. (19)'nın çalışmalarında da TMP-SMX direnci % 35, siprofloksasin direnci ise % 9 olarak bildirilmiştir. Yaptığımız bir çalışmada üropatojen *E.coli*'lerde TMP-SMX direnci % 49, siprofloksasin direnci % 5 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada amoksisilin direnci de % 60 olarak bulunmuştur (18). Tolun ve ark. (17) ayaktan hastalardan izole ettikleri 804 *E.coli* suşunda TMP-SMX direncini % 31.2, siprofloksasin direncini % 11.6 olarak bildirmişlerdir.

Görüldüğü gibi gerek yurt dışında, gerekse ülkemizde üriner sistem patojeni *E.coli* kökenlerinde TMP-SMX direnci, kinolon direncinden daha yüksektir. Doğaldır ki; bir NKAS olgusunda etken bakterinin kullanılan antibiyotiğe in vitro olarak dirençli olması tedavi başarısızlığını olası hale getirebilmektedir. Bununla birlikte NKAS etkenlerinde antibakteriyel direncin klinik sonuca etkisi hakkındaki bilgiler yetersizdir. Örneğin McCarthy ve ark. (10) 181 NKAS'li hastaya 3 gün süre ile günde iki kez 160/800 mg TMP-SMX uygulamışlar ve TMP-SMX'e dirençli 10 kökenden 5'inde bakteriyel eradikasyonun sağlanabildiğini ve bu beş dirençli kökenin beşinde de klinik başarı elde edilebildiğini gözlemişlerdir. Bakteriyel eradikasyon sağlanamayan 5 kadının 4'ünde klinik başarısızlık görülmüştür. Teorik olarak, TMP-SMX direncinin % 20 oranında olduğu bölgelerde dirençli kökenle infekte hastaların yarısı uygunsuz tedavi edildiğinde tedavi başarısızlığı oluşacak, tüm başarısızlık % 10 civarında olacaktır. Bu başarısızlık oranı ampirik tedavi uygulandığı düşünülürse aslında yüksek bir oran değildir. Ancak bu çalışmada tedavi başarısızlığı olanlarda daha ciddi komplikasyonlar olup olmadığı konusunda bir şey bildirilmemiştir.

b) Farmakolojik özelliklerin rolü

Bilindiği gibi bir infeksiyonun başarılı bir şekilde tedavisi için kullanılan antibiyotiğin infeksiyon yerinde ulaştığı konsantrasyonun "Minimal inhibisyon konsantrasyonu"nun (MİK) üzerinde olması gereklidir. Üriner sistem infeksiyonu söz konusu olduğunda da idrardaki ilaç konsantrasyonunun MİK üzerindeki düzeyi ve süresi önem kazanır. Bu nedenle beta-laktamlar gibi idrarla hızlı bir şekilde atılan ajanlar, bir süre sonra MİK düzeyinin altına düşebilmekte ve tedavi başarısızlıkları görülebilmektedir. Kısa yarı ömürlü beta-laktamların kısa süreli tedavilerde zayıf etkinlik göstermesinin nedeni bu şekilde açıklanabilir. Ayrıca idrarda uzun süre yüksek konsantrasyonlarda bulunabilen antibiyotikler günde bir veya iki kez kullanılmak suretiyle hasta ilaç uyumunu da kolaylaştırabilirler. Antimikrobiyal ajanların kan düzeyleri ile bu ilaçlara karşı bakteriüri yanıtı arasında kötü bir ilişki vardır. Üriner sistem infeksiyonlarının alışımlı dozunda kullanılan hemen tüm ilaçlar etken mikroorganizmalar için gerekli MİK düzeylerine kanda ulaşamazlar. Bakteriürinin temizlenmesi, ilacın idrarda ulaşabildiği konsantrasyona bakterinin duyarlılığı ile yakından ilişkilidir. Hemen tüm sık kullanılan oral ajanların kullanımlarından sonra üriner inhibitör

konsantrasyonlara ulaşılabilir. Dolayısıyla üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde ilacın kan düzeylerinin çok önemli olmadığı söylenebilir. Ancak, bakteremi riski olan veya böbrek parankimi tutulumlarında bu konu önem kazanır (5).

Genel olarak bir bakterinin bir antibiyotiğe duyarlı olmasının anlamı; saptanan MİK değerinin ilacın serumda ulaşabildiği pik konsantrasyonunun $1/4$ ile $1/16$ 'sına eşit veya daha düşük olmasıdır. Öte yandan, nalidiksik asit ve nitrofurantoin gibi yeterli antibakteriyel serum düzeylerine ulaşamayan bazı ilaçlar üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde başarıyla kullanılabilirler. Bu ilaçlar için "breakpoint" değerleri idrarda ulaşılabilen konsantrasyonlara göre saptanır. Dolayısıyla, tedavi edilecek olan infeksiyonun sistemik infeksiyon veya üriner sistem infeksiyonu oluşuna göre aynı ajan için farklı değerler söz konusu olabilir (5). Bu açıdan üriner sistem infeksiyonları diğer sistem infeksiyonlarına göre farklılık gösterbilmektedir. İn-vitro dirençli görünen ama idrarla çok yüksek oranlarda atılan ajanlar ile tedavide başarılı olabileceği bir gerçektir. Ayrıca üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde bakterisidal ilaç kullanmanın, bakteriyostatik ilaç kullanımına üstünlüğünü destekleyen bir kanıt yoktur. Ancak, tekrarlayan üriner sistem infeksiyonlarında bakterisidal ilaç kullanmanın teorik olarak akılcı olabileceği söylenebilir.

Sonuç

NKAS tedavisinde sıklıkla kullanılan ajanlara karşı direnç birçok coğrafi bölgede yükselmektedir. Fakat, direncin klasik tedaviye yanıtı ne kadar zarar verdiği hakkındaki bilgiler çok kısıtlıdır. Buna karşın TMP-SMX'e dirençli *E.coli* ile oluşan NKAS olgularında bu ajanla başlanan tedavide daha fazla başarısızlık gözlemlendiği de bilinmektedir. Semptomların sebat etmesi, daha fazla doktor vizitine ve tedavi tekrarlarına yol açar. Ayrıca piyelonefrit gelişimi ve hastaneye yatış riski de artar. Tedavi başarısızlığı olduğunda veya erken rekkürrenste son zamanlarda üriner infeksiyon nedeniyle antibiyotik kullanımı da varsa bakteriyel direnç akla getirilmelidir (4,7,11).

Gerçekten NKAS tedavisinde TMP-SMX ve kinolon kullanımı arasındaki tercih tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Her iki rejimin de avantaj ve dezavantajları vardır. Uygunsuz ampirik tedaviye bağlı piyelonefrit veya diğer ciddi komplikasyonların gelişme riskinin düşük olduğu hastalarda yaygın florokinolon kullanımından kaçınmak için TMP-SMX kullanımı akılcı olabilir. Bununla birlikte, TMP-SMX'e dirençli kökenlerle oluşan NKAS olgularında TMP-SMX kullanımının nadir de olsa piyelonefrit gelişimine yol açabileceği riski unutulmamalıdır. Gerçekten NKAS'de bakteriyel direncin potansiyel sonucu piyelonefritte olduğundan çok daha az ve ciddi ise de morbidite artışı, tekrar tedavi, maliyet artışı ve nadir de olsa hastaneye yatırma gereksinimi sonuçları göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda dirence bağlı tedavi başarısızlığının

kllinik sonucu çok daha önemli hale gelmektedir.

Infectious Diseases Society of America (IDSA)'e göre florokinolonlar üç günlük tedavi rejiminde etkinlik açısından TMP-SMX ile eşdeğerdir. Burada çok iyi bilinmeyen tek şey florokinolonların diğer tedavi seçeneklerine göre daha fazla yan etki insidensine sahip olup olmadıklarıdır. Florokinolonlar, TMP-SMX'e oranla daha pahalı ajanlardır. O nedenle TMP-SMX direncinin % 10-20'nin üzerine çıkmadığı bölgelerde IDSA tarafından ilk seçenek ajanlar olarak önerilmektedir. TMP-SMX ile 3 günlük tedavi rejimi IDSA tarafından yayınlanan son rehberlerde NKAS tedavisinde ilk seçenek olarak sunulmaktadır (3,7,8)

Görüldüğü gibi florokinolonlar çok etkin ajanlar olmalarına karşın ilk seçenek olarak önerilmemektedir. Gerekçe olarak tedavi maliyeti ve kinolon direncinin körüklenmesi gösterilmektedir. Bununla birlikte bir çalışmada kinolon tedavisinde total maliyetin, eski ajanlar ile yapılan tedaviden daha fazla olmadığı öne sürülmektedir. Bu nedenle kinolonlar dirençli ajanlar ile infekte olduğu bilinen veya tahmin edilen kadınlarda veya klasik rejimlere karşı alerjik olduğu bilinen ve bu nedenle tolere edemeyen kadınlarda ve TMP-SMX direncinin % 15-20'nin üzerinde olduğu bölgelerde önerilmektedir (4).

Mevcut kinolonların çoğu NKAS tedavisinde kullanılırlar. Antibakteriyel aktivite, farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerdeki farklılıklar NKAS tedavisinde doğru kinolon ve doğru doz rejiminin seçiminde göz önüne alınmalıdır. Halbuki, hemen tüm kinolonlar kadınlardaki NKAS tedavisinde eşdeğer sonuçlar vermektedir. Ancak, komplike üriner sistem infeksiyonları söz konusu olduğunda doğru ilaç seçimi daha fazla önem taşır (4).

NKAS'lı kadınlarda ilaca alerji öyküsü ve herhangi bir nedenle son 3-6 ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü yoksa, üstelik TMP-SMX direnci o bölgede % 15'in altında ise TMP-SMX kullanımı daha akılcı olarak kabul edilmektedir (12). Daha ucuz olması da göz önüne alındığında genel eğilim TMP-SMX'in NKAS tedavisinde ilk seçenek olarak düşünülmesi, florokinolonların komplike infeksiyonlar veya sulfonamidlere alerjik hastalar için rezerv olarak saklanması yönündedir (14). Yine de bu tartışmanın daha net yanıtının bulunabilmesi için NKAS'ın ampirik tedavisinde her coğrafi bölgede üropatojenlerde ilaç direnci insidensini ve prevalansını değerlendirebilecek geniş çaplı surveyans çalışmaları vasıtası ile klinisyene yol gösterecek bilgilere, ayrıca NKAS'de direnç prediktörlerinin neler olduğu, uygunsuz tedavi alan veya dirençli kökenlerle oluşan hastalarda klinik sonucun ne olduğu, tedavi başarısızlığının ekonomik maliyeti, alternatif ajanların etkinliği hakkında daha fazla bilgiye ve NKAS tedavisinde kinolonların kullanılması halinde bu ilaca karşı oluşacak direnç paternlerindeki değişikliklerin izlenmesine gereksinim olduğu kesindir.

KAYNAKLAR

- 1- Daza R, Gutierrez J, Piedrola G: Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections, *Int J Antimicrob Agents* 18:211 (2001).
- 2- Elçi S, Özerden AN, Gül K: İdrar örneklerinden izole edilen E.coli suşlarının bazı kinolonlara duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 12:86 (1998).
- 3- Felmingham D, Arakawa S: Resistance among urinary tract pathogens, *Clin Drug Invest* 21 (Suppl 1):7 (2001).
- 4- Graninger W, Wenisch E, Presterl E: Quinolones in the treatment of complicated urinary tract infection, *Int J Antimicrob Agents* 4 (Suppl 2):29 (1994).
- 5- Hesson MT, Kaye D: Principles of selection and use of antibacterial agents, *Infect Dis Clin North Am* 14:551 (2000).
- 6- Hooton MT: Consequences of changing patterns in urinary tract infections, *Clin Drug Invest* 21 (Suppl 1):21 (2001).
- 7- Hooton M: Recurrent urinary tract infection in women, *Int J Antimicrob Agents* 17:259 (2001).
- 8- Hooton TM, Stamm WE: Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection, *Infect Dis Clin North Am* 11(3):551 (1997).
- 9- Koç E, Koç F, Köksal İ, Sivrikaya A, Özgür GK: Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen bakterilerin ve antibiyotik duyarlılık durumlarının araştırılması, *ANKEM Derg* 6:13 (1993).
- 10- McCarty JM, Richard G, Huck W: A randomized trial of short-course ciprofloxacin, ofloxacin or trimethoprim/sulfamethoxazole for the treatment of acute urinary tract infection in women, *Am J Med* 106:292 (1999).
- 11- Naber KG: Uncomplicated urinary tract infections—is single-dose therapy effective?, *Int J Antimicrob Agents* 4 (Suppl 2):39 (1994).
- 12- Naber K: Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections?, *Int J Antimicrob Agents* 17:331 (2001).
- 13- Noskin GA, Zembower T, Chmielewski J, Tang P, La Rosa M, Peterson LR: Disappearance of the "Uncomplicated Urinary Tract Infection", *Clin Drug Invest* 21 (Suppl 1):13 (2001).
- 14- O'Donnell JA, Gelone SP: Fluoroquinolones, *Infect Dis Clin North Am* 14:489 (2000).
- 15- Sahm DF: Surveillance of antimicrobial resistance patterns and data for urinary tract pathogens in the USA, *Clin Drug Invest* 21 (Suppl 1):1 (2001).
- 16- 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).
- 17- Tolun V, Akbulut DT, Çatal Ç, Turan N, Küçüker MA, Anğ Ö: Yatan ve ayaktan hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 32:69 (2002).
- 18- Ulusoy S, Özkan F, Tünger A, Çavuşoğlu C, Yapar N, Özinel MA, Tokbaş A: İdrar yolu infeksiyonlarından soyutlanan bakteriler ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi, "Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler" Özet Kitabı s. 60, Türk Mikrobiyol Cem Yayın No. 21, İstanbul (1995).
- 19- Yaylı G, Oltan ŞN, Göksoy YD, Kuzu I, Özer S: Polikliniğe başvuran hastalardan izole edilen üriner patojenlerde direnç ve empirik tedavi seçenekleri, *Klinik Derg* 7:35 (1994).