

HASTANE DIŞI ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDA ANTİMİKROBİK TEDAVİ

Halit ÖZSÜT

Treatment of community acquired urinary tract infections.

Hastane dışı ürİner sistem infeksiyonları, görölme sıklığı açısından üst solunum yolu infeksiyonlarından sonra ikinci sırada yer almaktadır. Ürİner sistem, en sık görölren bakteriyel infeksiyon lokalizasyonudur. Bu nedenle de hastane dışında en fazla antibiyoterapi gerektiren infeksiyondur. A.B.D.'nde hastane poliklinikleri ve muayenehanelerde her yıl yaklaşık beŐ milyon kez ürİner sistem infeksiyonu tanısı konulmaktadır (16). İngiltere'de ise bu rakam bir milyon kezdir (5).

Okul ağındaki kız çocukları, seksüel olarak aktif genç kadınlar, prostatik obstrüksiyonu olan erkekler ve her İki cinsteki 65 yaŐın üzerindeki kişiler hastane dışında ürİner sistem infeksiyonu gelişimine en yakın olanlardır ve risk grubunu oluŐtırmaktadırlar (Tablo 1).

Tablo 1. Hastane dışı ürİner sistem infeksiyonlarında risk grupları.

1- Okul ağındaki kız çocukları
2- Seksüel olarak aktif kadınlar
3- Prostatik obstrüksiyonu olan erkekler
4- Yaşlılar

ETYOLOJİ

Toplumda edinilmiş ürİner sistem infeksiyonlarında en sık rastlanan etken, hiç tartıŐmasız *Escherichia coli*'dir. ÇeŐitli çalıŐmalarda % 70-90 arasında oranlar bildirilmiŐtir. *E. coli*'nin kaynağı dıŐkı ve daha az sıklıkla vagina florasıdır. Seksüel olarak aktif genç kadınlarda özellikle ilkbahar ve sonbaharda sık rastlanan bir etken de *Staphylococcus saprophyticus*'tur (% 10-15 oranlarında). Nonkomplike ürİner sistem infeksiyonlarında % 2-5 gibi düşük oranlarda enterokok, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* de etken olabilir. Tekrarlayan veya komplike (obstrüktif üropati, vezikoureteral fistül gibi herhangi bir ürİner sistem anomalisi olanlarda) ürİner sistem infeksiyonlarda ise *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, stafilokok ve enterokok sıklığı büyük ölçüde artar (Tablo 2).

Tablo 2. Hastane dışı ürİner sistem infeksiyonlarının etiyolojisi.

● Nonkomplike infeksiyonlar	
- <i>Escherichia coli</i>	%70-90
- <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	%10-15
- <i>Enterococcus</i> spp	%2-5
- <i>Klebsiella</i> spp.	%2-5
- <i>Proteus mirabilis</i>	%2-5
● Tekrarlayan ve komplike infeksiyonlar	
- Diğer Gram negatif çomaklar	
* İndol-pozitif <i>Proteus</i> spp.	
* <i>Klebsiella</i> spp.	
* <i>Enterobacter</i> spp.	
* <i>Pseudomonas</i> spp.	
* <i>Serratia</i> spp.	
- Gram pozitif koklar	
* <i>Staphylococcus aureus</i>	
* <i>Enterococcus faecalis</i>	

TANIMLAMALAR

Üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde üzerinde en çok durulması gereken konu, belki de ön koşul üriner sistem infeksiyonunun tanımlanmasıdır. Öncelikle bilinmelidir ki, her piyürinin karşılığı üriner sistem infeksiyonu ve/veya bakteriüri değildir. İngiltere’de her yıl 2.5 milyon kadında dizüri ve/veya diğer üriner sistem infeksiyonu semptomu ortaya çıkmasına karşın, bunların yalnızca yarısında anlamlı bakteriüri saptanmaktadır (5). Bu nedenle üriner sistem infeksiyonu tanısında yalnızca basit bir idrar tahlili yeterli değildir (21). Anamnez, fizik muayene ve idrar kültürü ihmal edilmemelidir (Tablo 3). Üst üriner sistem infeksiyonu düşünülen her hastada ayırıcı tanıya yardımcı, basit, her laboratuvarıda yapılabilen sedimantasyon, lökosit sayımı ve CRP tayini yapılmalıdır.

Tablo 3. Üriner sistem infeksiyonlarında tanı yaklaşımı.

-
- Anamnez
 - Fizik muayene
 - İdrar tahlili
 - İdrar kültürü
 - Sedimantasyon, lökosit sayımı, CRP
- ↓
- TANIMLAMA
-

Üriner sistem infeksiyonu semptomatik ve asemptomatik olmak üzere öncelikle iki gruba ayrılmaktadır (Tablo 4). Semptomatik infeksiyonlar akut olabileceği gibi, tekrarlayan infeksiyon şeklinde de görülebilir. Akut infeksiyon, alt üriner sistem infeksiyonu ve üst üriner sistem infeksiyonu olarak iki kısımda ele alınmalıdır. Antibiyotik tedavisi kesildikten 1-2 hafta sonra yapılan kültürde aynı bakterinin üremesine rölaps (nüks) adı verilir. Reinfeksiyon ise tedaviden sonra ilk 6 ay içinde ilkinden farklı bir bakteri ile oluşur.

Tablo 4. Üriner sistem infeksiyonlarının sınıflandırılması.

<u>Semptomlarına göre</u>	<u>Komplike olup olmadığına göre</u>
● Semptomatik	● Nonkomplike infeksiyon
- Akut üriner sistem infeksiyonu	● Komplike infeksiyon
* Alt üriner sistem infeksiyonu	- Nozokomiyal üriner infeksiyon
Akut üretral sendrom	- Gebelik
Akut sistit	- Sonda varlığı
* Üst üriner sistem infeksiyonu	- Üriner sistem anomalisi veya taş
Akut piyelonefrit	- Diabetes mellitus
- Tekrarlayan üriner sistem infeksiyonu	- Diğer immünosupresyon durumları
* Reinfeksiyon	- Erkek ve çocuklar
* Rölaps (nüks)	- Yeni antibiyotik kullanımı
● Asemptomatik	- Yeni yapılmış üriner sistem kateterizasyonu

Üriner sistem infeksiyonu hastanede yatış, gebelik, sonda varlığı, üriner sistem anomalisi ve taşı, diyabet, immünosupresyon durumlarında, erkek ve çocuklarda, yeni antibiyotik kullanımı söz konusu ise komplike olarak kabul edilmelidir (Tablo 4) (17).

ANTİMİKROBİK AJAN SEÇİMİ

Toplumda edinilmiş üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde antimikrobik seçiminde

antibiyotigin üriner patojenlere yeterli antibakteriyel aktivitesi olup olmadigina, idrarda yeterli düzeyde aktif olarak bulunup bulunmadigina, gastrointestinal floraya olumsuz etkisine, tedavinin makul bir ekonomik porteye mal olup olmadigina ve istenmeyen etkilerinin kabul edilebilir sınırlar içinde olmasına dikkat edilmelidir (Tablo 5) (22,27). Aminopenisilinler ve kotrimoksazol bu özelliklere en yakın ajanlardır.

Tablo 5. Üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik seçiminde dikkate alınması gereken özellikler.

-
- 1- Antibakteriyel aktivite
 - 2- Farmakokinetik özellikler
 - 3- Tedavinin maliyeti
 - 4- İstenmeyen etkiler
-

TEDAVİDEKİ HEDEFLER

Üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde hedefler semptomların hafifletilmesi; kronik piyelonefrit ve böbrek yetmezliği, prematüre doğum ve yenidoğan sepsisi gibi ciddi komplikasyonların önlenmesi; antimikrobik tedavinin istenmeyen etkilerinin, hastanın tedaviye uyumsuzluğunun, dirençli bakteri seleksiyonunun ve tedavinin maliyetinin azaltılmasıdır (Tablo 6).

Tablo 6. Üriner sistem infeksiyonlarının antimikrobik tedavisindeki hedefler.

-
- 1- Semptomların hafifletilmesi
 - 2- İnfeksiyonun daha ciddi komplikasyonlarının önlenmesi
 - 3- a) Antimikrobik tedavinin istenmeyen etkilerinin
 - b) Hastanın tedaviye uyumsuzluğunun
 - c) Dirençli bakteri seleksiyonunun
 - d) Tedavinin maliyetinin azaltılması
-

Tedaviye yanıtı değerlendirmede klinik şifa yeterli değildir, kontrol kültürleri mutlaka yapılmalıdır. Uygun tedaviden 48 saat sonra bakteri sayısı belirgin şekilde azalmalıdır. Bakteriüri antimikrobik tedaviye şifa, bakteriürinin devamı, rölaps, reinfeksiyon olmak üzere 4 şekilde yanıt verir (Tablo 7). Şifa tedaviden 1-2 hafta sonra kültürleri steril kalmasıdır. Bakteriürinin devamı söz konusu olabilir. Bu durumda, ya bakteri dirençlidir, ya da hastanın tedaviye uyumunda veya antimikrobik ajanın dozunda bir sorun vardır.

Tablo 7. Üriner sistem infeksiyonlarında tedavinin değerlendirilmesi.

-
- A) Klinik
 - B) İdrar kültürü
 - Şifa
 - Bakteriürinin devamı (≥ 48 saat)
 - Rölaps (nüks)
 - Reinfeksiyon
-

AKUT ÜRETRAL SENDROM TEDAVİSİ

Akut üretral sendrom dizüri, pollakiüri ile kendini gösterir, bakteri sayısı ml'de 100,000'in altındadır veya kültürde üreme olmaz (14). Klasik tedaviye yanıt vermeyen olgular-

da nongonokoksik uretrit akla getirilmeli ve tedaviye 7 gün süreyle tetrasiklin ile devam edilmelidir (Tablo 8).

Tablo 8. Akut uretral sendrom tedavisi.

-
- 1- Klasik tedavi
 - 2- Tedavi başarısız kalırsa tetrasiklin 4x500 mg, 7 gün
-

AKUT SİSTİT TEDAVİSİ

Akut bakteriyel sistitte ise klinik bulguların yanısıra piyüri ve ml'de 100, 000'in üzerinde bakteriüri söz konusudur. Akut bakteriyel sistitin tedavisinde etkili oldukları pek çok çalışmalarla gösterilen ajanlar amoksisilin, kotrimoksazol, aminoglikozidler, sefalosporinler, nitrofurantoin, tetrasiklin, kinolonlar ve fosfomisin'dir (Tablo 9). Tek doz, 3 gün gibi kısa süreli tedavi ile başarı sağlanabileceği gibi; bazı olgularda 7-10 günlük klasik tedavi şarttır. 3 g amoksisilin, 2 fort tablet kotrimoksazol tek doz tedavide yeterli etkinlik sağlayabilmektedir (3,6,7,30). Kısa süreli tedavinin kullanımının basit ve hastanın uyumunun çok iyi olması, ucuz olması, istenmeyen etkileri olsa bile ortaya çıkışının az olması ve erken dönemde klasik tedavi kadar etkili olması gibi avantajları vardır (Tablo 9) (4,9,13,25). Buna karşın tek doz tedavinin kullanım alanı çok geniş değildir. Erkekler, çocuklar, gebeler, 5 günden uzun süreli semptom anamnezi verenler, diyabetikler, kronik böbrek yetmezliği olanlar, neoplazili hastalar, yapısal üriner sistem anomalisi olanlar, sondalı hastalar, piyelonefrit kuşkusu olanlar ve klinik takibi mümkün olmayan olgularda kullanılmamalıdır (Tablo 9). Tek doz tedavinin klasik tedavi kadar etkili olmaması, rölaps görülme sıklığının klasik tedaviden daha fazla olması, başarısız sonuç alınan hastalarda ciddi sekeller gelişip gelişmeyeceğinin bilinmemesi, sessiz bir piyelonefritin söz konusu olduğu durumlarda tek dozdan sonra piyelonefritin tedavisinin daha güç olması gibi halen çözülmemiş birtakım sorunları vardır.

Tablo 9. Akut sistit tedavisi.

-
- Tedavi süresi
 - Kısa süreli tedavi : Tek doz, 3 gün
 - Klasik tedavi: 7-10 gün
 - Kısa süreli tedavinin avantajları
 - Basit
 - Hastanın uyumu çok iyi
 - Ucuz
 - İstenmeyen etkiler az
 - Erken dönemde klasik tedavi kadar etkili
 - Tek doz tedavi uygulanamayacak hastalar
 - Erkekler, çocuklar, gebeler
 - 5 günden uzun süreli semptom anamnezi verenler
 - Diyabetik hastalar
 - Kronik böbrek yetmezliği olanlar
 - Neoplazili hastalar
 - Yapısal üriner sistem anomalisi olanlar
 - Sondalı hastalar
 - Piyelonefrit kuşkusu olan hastalar
 - Klinik takibi mümkün olmayan hastalar
 - Tek doz tedavide çözümlenmemiş sorunlar
 - Klasik tedavi kadar etkili mi?
 - Rölaps görülme sıklığı daha fazla
 - Başarısız sonuç alınan hastalarda ciddi sekeller gelişir mi?
 - Yetersiz tedavi edilen piyelonefritin tedavisi güçleşir mi?
 - Tedavide etkili olduğu gösterilen ajanlar
 - Amoksisilin
 - Kotrimoksazol
 - Aminoglikozidler
 - Sefalosporinler
 - Nitrofurantoin
 - Tetrasiklin
 - Kinolonlar
 - Fosfomisin
-

Akut bakteriyel sistit tedavisinde vurgulanması gerekli bazı hususlar vardır:

1. Kotrimoksazol kısa süreli tedavide beta-laktamlardan belirgin şekilde üstündür (23). Basit sistitlerde maksimum 3 günlük tedavi yeterlidir.

2. Genelde tek doz tedavi 3 günlük veya klasik tedavi kadar etkili değildir (11,26).

3. Aminopenisilinler ve 1. kuşak sefalosporinlerle tek doz tedavide başarı oranı düşüktür, direnç gelişimi problemi vardır (19).

4. Sık reinfeksiyonlar ve çok komplike olgu dışında akut bakteriyel sistit olgularında kinolonlar toplumda edinilmiş sistitlerde şimdilik kullanılmamalı ve rezerv ajanlar olarak saklanmalıdır.

AKUT PİYELONEFRİT TEDAVİSİ

Akut piyelonefrit sistemik infeksiyon belirti ve bulguları ile seyreder. Piyüri, ml'de 100,000'in üzerinde bakteri, lökositöz, sedimantasyon hızında artış, CRP pozitifliği vardır. % 50 bakteriyemi ile seyreder. Bakteriyemi görülme sıklığı genç kadınlarda % 16 iken, yaşlılarda % 60'a kadar çıkar. Akut piyelonefrit antibiyoterapinin acilen başlatılması gerekli olan bir infeksiyondur. Ampirik antibiyotik seçimi hazırlanacak Gram preparatının incelenmesi sonucuna göre yapılmalıdır (Tablo 10). Gram preparatında zincir yapmış Gram pozitif koklar (enterokok, streptokok) görüldüğü takdirde ampisilin veya amoksisilin; stafilokok görüldüğü takdirde 1. kuşak sefalosporin, ampisilin + sulbaktam, amoksisilin + klavulanik asitle tedaviye başlanabilir (28). Ağır seyirli olgularda bu antibiyotikler aminoglikozidlerle kombine edilebilir. Gram negatif çomak görüldüğü takdirde kotrimoksazol, 3. kuşak sefalosporinler, aminoglikozidler, beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları ile tedaviye başlanabilir. Kinolonlar hafif seyirli olguların tedavisinde oral olarak etkili gibi gözükmemektedir, fakat çalışmalar sürmektedir (1). Daha fazla bilgi birikimine gereksinim vardır. Ağır seyirli, bakteriyemi kuşkusu olan olgular ateş düşene, genel durum düzeline ve diğer sistemik infeksiyon belirtileri gerileyene kadar hastanede yatırılarak parenteral ajanlarla tedavi edilmelidir, daha sonra parenteral veya oral tedavi evde sürdürülebilir (15,20). Ancak hafif seyirli olgular evde oral ajanlarla tedavi edilebilir (12). Akut piyelonefritte tedavi en az 14 gün sürdürülmelidir (10,29). Rölapsa ise tedavi 6 hafta olmalıdır. 48. saat, tedaviden 2 ve 4-6 hafta sonra alınan kültür örnekleriyle tedavinin başarısı izlenmelidir. Oral tedavinin etkinliği, ideal tedavi süresi ve optimal antibiyotik seçiminin yapıp yapılmadığı akut nonkomplike piyelonefrit tedavisinde üzerinde durulması gerekli, çözülmemiş sorunlardır.

Tablo 10. Akut piyelonefrit tedavisi.

-
- Ampirik antimikrobik seçimi (Gram preparatı ile)
 - Enterokok, streptokok
 - * Ampisilin, amoksisilin
 - Stafilokok
 - * 1. kuşak sefalosporin
 - * Ampisilin + sulbaktam
 - * Amoksisilin + klavulanik asid
 - Gram negatif çomak
 - * Kotrimoksazol
 - * 3. kuşak sefalosporin
 - * Aminoglikozidler
 - * Beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörü
 - * Kinolonlar (?)
 - Antibiyotik uygulaması
 - Uygulama yeri: Hastane, hastane dışı
 - Uygulama şekli: Oral, parenteral
 - Tedavi süresi
 - 14 gün
 - Rölaps: 6 hafta
 - Tedavi takibi
 - İdrar kültürü
 - * Tedavinin 48. saati
 - * Tedaviden 2 hafta sonra
 - * Tedaviden 4-6 hafta sonra
-

REİNFEKSİYON PROFİLAKSİSİ

Seyrek görülen reinfeksiyonda her akşam 1 tablet, haftada 3 gün 1 tablet veya her cinsel ilişki sonrası 2 tablet kotrimoksazol uygulaması, reinfeksiyon profilaksisi için yeterli sonuç vermektedir (5,18). Sık ve şiddetli reinfeksiyon söz konusu ise inceleme yapılmalı, cerrahi olarak düzeltilebilecek sorun yoksa kotrimoksazol, nitrofurantoin veya kinolonlar ile uzun süreli kemoprofilaksi yapılmalı, bu olgularda plazmid aracılığıyla direnç geliştirebilecek antimikrobikler kullanılmamalıdır (Tablo 11).

Tablo 11. Reinfeksiyon profilaksisi.

-
- Seyrek
 - Yılda 3 kez veya daha az sayıda
 - Kısa süreli tedavi veya cinsel ilişki sonrası tek doz kotrimoksazol
 - Sık ve şiddetli
 - İnceleme yapılmalı
 - Cerrahi olarak düzeltilebilecek sorun yoksa uzun süreli kemoprofilaksi
 - * Kotrimoksazol
 - * Nitrofurantoin
 - * Kinolonlar
 - Plazmid aracılığıyla direnç geliştirebilecek antimikrobikler kullanılmamalı.
-

RÖLAPS (NÜKS) TEDAVİSİ

İnfeksiyonun böbrek parankimine yayılması, üriner sistemde yapısal anomali, taş, kronik bakteriyel prostatit rölaps gelişimini kolaylaştıran risk faktörleridir (20). Bu infeksiyonlarda etken, genellikle vagina kaynaklı *E.coli*'lerdir. 6 haftalık tedaviye karşın nüks tekrararlarsa, 6 ay gibi uzun süreli tedavi planlanmalıdır (Tablo 12).

Tablo 12. Rölaps (nüks) tedavisi.

-
- Risk faktörleri
 - Böbrek tutulumu
 - Üriner sistemde yapısal anomali
 - Üriner sistemde taş
 - Kronik bakteriyel prostatit
 - Asandan reinfeksiyon (vaginal *E. coli*'lere bağlı)
 - Kısa süreli ve klasik tedaviden sonra rölaps
2 hafta - 6 hafta - 6 ay
-

ASEMPTOMATİK BAKTERİÜRİ

İdrarda ml'de 100, 000'in üzerinde bakteri olmasına karşın, bununla bağlantılı olabilecek bir semptom bulunmadığı durumlarda, ya üriner sistemin asemptomatik infeksiyonu ya da geçici mesane kolonizasyonu söz konusudur. En sıklıkla kadın ve çocuklarda görülür. Tanı 24 saatten daha fazla aralıkla alınmış, en az iki idrar kültürü ile desteklenmelidir. Çocuklar, gebelik dönemindeki kadınlar, obstrüksiyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği olanlar infeksiyon varmış gibi tedavi edilmelidir (Tablo 13) (8). Yaşlılarda antimikrobik tedavi bakteriyüriyi ortadan kaldırmada yetersiz kalmakta ve morbidite, mortalite üzerine etkili olmamakta, aynı zamanda toksisite söz konusu olmaktadır. Bu nedenle üropepsis bulguları ortaya çıkmadıkça yaşlılarda asemptomatik bakteriyürinin tedavisi gerekmez.

Tablo 13. Aseptomatik bakteriüri

- İdrarda $\geq 10^5$ /ml bakteri olmasına karşın, bununla bağlantılı olabilecek bir semptom bulunmaması.
 - Üriner sistemin aseptomatik infeksiyonu
 - Geçici mesane lokalizasyonu
 - Çoğu kadınlar ve yaşlılar
 - Tanı en az 2 idrar kültürü ile desteklenmeli
 - Tedavi gerektiren durumlar
 - Çocuklar
 - Gebeler
 - Risk faktörü olanlar
 - * Obstrüksiyon varlığı
 - * Diabetes mellitus
 - * Kronik böbrek yetmezliği
 - * Böbrek transplantasyonu

GEBELİKTE ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONU TEDAVİSİ

Gebelikte akut bakteriyel sistit ve aseptomatik bakteriüri en az 7 gün süreyle amoksisilin, nitrofurantoin ve sefalosporinler ile tedavi edilmelidir. Tedavi sonrası gebelik boyunca her ay idrar kültürü tekrarlanmalıdır (2). Gebeliğinde akut piyelonefrit geçiren bir kişi infeksiyonun şiddeti hafif bile olsa, 14 gün süresince parenteral ajanlarla hastanede tedavi edilmelidir (Tablo 14) (24).

Tablo 14. Gebelikte üriner sistem infeksiyonlarına yaklaşım.

- Akut bakteriyel sistit en az 7 gün süreyle tedavi edilmeli:
 - Amoksisilin
 - Nitrofurantoin
 - Sefalosporinler
- Her ay idrar kültürü tekrarlanmalı
- Akut piyelonefrit hastanede parenteral ajanlarla tedavi edilmeli

KAYNAKLAR

1. Allais J M, Preheim L C, Cuevas T A, Roccaforte J S, Mellencamp M A, Bittner M J: Randomized, double-blind comparison of ciprofloxacin and trimethoprim sulfamethoxazole for complicated urinary tract infections, *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1327 (1988).
2. Andriole V T, Patterson T F: Epidemiology, natural history, and management of urinary tract infections in pregnancy, *Med Clin North Am* 75: 359 (1991).
3. Bailey R R: Overview of single-dose treatment of uncomplicated urinary tract infections "H C Neu, J D Williams (eds): *New Trends in Urinary Tract Infections*" kitabında s.95, Karger, Basel (1988).
4. Brumfitt W, Hamilton-Miller J M T: The optimal duration of antibiotic treatment of urinary infections "H C Neu, J D Williams (eds): *New Trends in Urinary Tract Infections*" kitabında s.62, Karger, Basel (1988).
5. Brumfitt W, Hamilton-Miller J M T: Therapeutic update-Prophylactic antibiotics for recurrent urinary tract infections, *J Antimicrob Chemother* 25: 505 (1990).
6. Carlson K J, Mulley A G: Management of acute dysuria, *Ann Intern Med* 102: 244 (1985).
7. Counts G W, Stamm W E, McKeivitt M, Running K, Holmes K K, Turck M: Treatment of cystitis in women with a single dose of trimethoprim-sulfamethoxazole, *Rev Infect Dis* 4: 484 (1982).
8. Dairiki Shortliffe L M: Asymptomatic bacteriuria: Should it be treated, *Urology* 27 (Suppl): 19 (1986).
9. Fair W R, Crane D B, Peterson L J, Dahmer C, Tague B, Amos W: Three-day treatment of urinary tract infections, *J Urol* 123: 717 (1980).
10. Gleckman R, Bradley P, Roth R, Hibert D, Pelletier C: Therapy of symptomatic pyelonephritis in women, *J Urol* 133: 176 (1985).
11. Greenberg R N, Reilly P M, Luppen K L, Weinendt W J, Ellington L L, Bollinger M R: Randomized study of singledose, three-day, and seven-day treatment of cystitis in women, *J Infect Dis* 153: 277 (1986).
12. Hooton T M, Stamm W E: Management of acute uncomplicated urinary tract infection in adults, *Med Clin*

- North Am* 75: 339 (1991).
13. Inter-Nordic Urinary Tract Infection Study Group: Doubleblind comparison of 3-day versus 7-day treatment with norfloxacin in symptomatic urinary tract infections, *Scand J Infect Dis* 20: 619 (1988).
 14. Johnson C C: Definitions, classification, and clinical presentation of urinary tract infections, *Med Clin North Am* 75: 241 (1991).
 15. Johnson J R, Lyons II M F, Perace W, Gorman P, Roberts P L, White N, Brust P, Olsen R, Gnann J W Jr, Stamm W E: Therapy for women hospitalized with acute pyelonephritis: A randomized trial of ampicillin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for 14 days, *J Infect Dis* 163: 325 (1991).
 16. Johnson J R, Stamm W E: Diagnosis and treatment of acute urinary tract infections, *Infect Dis Clin North Am* 1: 773 (1987).
 17. Johnson J R, Stamm W E: Urinary tract infections in women: Diagnosis and treatment, *Ann Intern Med* 111: 906 (1989).
 18. Kasanen A, Junnial S Y T, Kaarsalo E, Hajba A, Sundquist H: Secondary prevention of recurrent urinary tract infections, *Scand J Infect Dis* 14: 293 (1982).
 19. Neu HC: Tentative ideal profile of a drug in single-dose therapy of urinary tract infections "H C Neu, J D Williams (eds): *New Trends in Urinary Tract Infections*" kitabında s.84, Karger, Basel (1988)
 20. Nicolle L E, Ronald A R: Recurrent urinary tract infection in adult women: Diagnosis and treatment, *Infect Dis Clin North Am* 1: 793 (1987).
 21. Özsüt H: Üriner sistem infeksiyonları: Genel ilkeler ve tanı yaklaşımı, *Klinik Derg* 4: 3 (1991).
 22. Parsons C L: Protocol for treatment of typical urinary tract infection: Criteria for antimicrobial selection, *Urology* 32 (Suppl): 22 (1988).
 23. Philbrick J T, Brackowski J P: Single-dose antibiotic treatment for uncomplicated urinary tract infections, *Arch Intern Med* 145: 1672 (1985).
 24. Ronald A R: Current concepts in the management of urinary tract infections in adults, *Med Clin North Am* 68: 335 (1984).
 25. Satta G, Caredda M, Pruna M, Pompei R: Bacterial resistance and single-dose therapy of urinary tract infections, *Eur Urol* 13 (Suppl): 42 (1987).
 26. Schultz H J, McCaffrey L A, Keys T F, Nobrega F T: Acute cystitis: A prospective study of laboratory tests and duration of therapy, *Mayo Clin Proc* 59: 391 (1984).
 27. Slack R, Greenwood D: The microbiological and pharmacokinetic profile of an antibacterial agent useful for single-dose therapy of urinary tract infection, *Eur Urol* 13 (Suppl): 32 (1987).
 28. Sobel J D, Kaye D: Urinary tract infections "G L Mandell, R G Douglas, J E Bennett (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3.baskı" kitabında s.582, Churchill Livingstone, New York (1990).
 29. Stamm W E, McKeivitt M, Counts G W: Acute renal infection in women: Treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole or ampicillin for two or six weeks, *Ann Intern Med* 106: 341 (1987).
 30. Tolkoff-Rubin N E, Weber D, Fang L S T, Kelly M, Wilkinson R, Rubin R H: Single-dose therapy with trimethoprim sulfamethoxazole for urinary tract infection in women, *Rev Infect Dis* 4: 444 (1982).