

ÜROLOJİDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI | ANTIBIOTICS IN UROLOGY

Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Antibiyotik Uygulamaları

Antibiotic Applications in Complicated Urinary Tract Infections

Hasan Nedim Göksel Göktuğ, Can Tuyyun

Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Üroloji Kliniği, Ankara

Özet | Abstract

Komplike üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), genitoüriner sistemin yapısal ve fonksiyonel bozukluklarına ya da konağın savunma mekanizmasını bozacak altta yatan nedenlere bağlı olarak gelişir. Komplike ÜSE'de bakteriyel spektrum, komplike olmayan ÜSE'ye göre daha genişir ve tedavide antibiyotik direnci sıklıkla ortaya çıkabilmektedir. Tedavinin planlanmasında öncelikle altta yatan bozukluğun düzeltilmesi amaçlanmalı ve antibiyoterapi ile birlikte gerektiğinde destek tedavisi verilmelidir. Komplike ÜSE'de çoğu zaman hospitalizasyon gerekir ve tedaviye başlamadan mutlaka idrar kültürü alınmalıdır. Kültür sonucu beklenirken ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalı ve en çok karşılaşılan patojenlere etkin olduğu bilinen geniş spektrumlu antibiyotikler seçilmelidir. Tedavi süresi 7-14 gün arasında değişmekle birlikte, gerektiğinde 21 güne kadar uzatılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Komplike, idrar yolu enfeksiyonu, antimikromiyaller

Complicated urinary system infection is caused by either anatomical and functional abnormalities of the genitourinary tract or an underlying pathology to impair the host defence mechanisms. Bacterial spectrum is wider in complicated diseases and antibiotic resistance among the microorganisms is more likely. The main goal of treatment should be correction of the underlying pathology and supporting therapy could be added to antibiotics. Usually hospitalization is necessary and urine cultures should be obtained before the treatment. Empirical antibiotherapy should be initiated before the urine culture results and the agents covering the most common microorganisms should be preferred and the treatment period should be 7-14 days and it should be extended to 21 days in some cases.

Key words: Complicated, urinary tract infection, antimicrobials

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) erişkin hastaların ürolojiye başvurma nedenleri arasında en yaygın görülen patolojidir.(1) Komplike ÜSE, genitoüriner sistemin yapısal veya fonksiyonel bir bozukluğuna ya da konağın savunma mekanizmasını bozacak altta yatan bir hastalığa bağlı olarak gelişir.(2) Bu bozukluklar içerisinde; ürogenital tümörler, prostat hiperplazisi, üretral ve üreteral darlıklar, mesane ve üretra divertikülleri, böbrek kistleri gibi obstrüksiyona yol açan hastalıklar, kalıcı ya da aralıklı katater uygulaması, stent yerleştirme işlemi ve nefrostomi tüpü takılması gibi invaziv girişimler, nörojen mesane, sistosel, vezikoüreteral reflü ve ileal konduit gibi işeme bozukluğuna yol açan nedenler, nefrokalsinozis, medüller sünger böbrek ve böbrek yetmezliği gibi metabolik hastalıklar ve immün yetmezlikler sayılabilir.(3) Bunların dışında diabetes mellitus (DM), böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kanser ve AIDS gibi sistemik hastalıklara eşlik eden enfeksiyonlar da komplike ÜSE nedeni olabilirler.

Komplike ÜSE, her yaşta ve her iki cinsten görülmeyle beraber, anatomik farklılıklardan dolayı erkeklerde non-komplike ÜSE daha az görülür ve sıklıkla komplike enfeksi-

yon şeklinde gelişir.(4) Diğer yandan, postmenopozal dönemdeki kadınlarda sistosel, artmış rezidü idrar ve daha önce geçirilmiş genitoüriner cerrahi gibi işeme bozukluğuna yol açan nedenlere daha sık rastlandığından, ÜSE'nin komplike olması daha sıktır.(2) ÜSE'nin komplike olmasına yol açan nedenlerin düzeltilmesi, antibiyotik tedavisinin etkinliği için çok önemlidir.(5) Ayrıca, etken üropatojenlerin tanımlanmasına kadar geçen sürede veya tanımlandıktan sonraki antimikrobiyal yaklaşım, tedavinin bütünlüğünü ve etkinliğini sağlayacaktır. Ampirik tedavi öncesinde komplike ÜSE'ye yol açan olası üropatojenlerin ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi önemlidir. Bu derlemede, komplike ÜSE'de antibiyotik uygulamalarının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Bakteriyolojik Spektrum

Komplike ÜSE'de etken patojen spektrumu, kişiden kişiye ve hastaneden hastaneye oldukça değişmekle birlikte, sıklıkla neden gram (-) bakterilerdir.(6,7) *Escherichia coli* (*E.coli*) en sık izole edilen mikroorganizmadır. Gram pozitif

bakteriler arasından en yaygın saptananlar ise *Enterokoklar* ve *koagulaz-negatif Stafilokok*'lardır.(8,9) Hastanede yatan hastalardaki etken patojenler farklı olmamakla beraber, özellikle *Psödomonas* enfeksiyonu yaklaşık 6 kat daha sık görülmektedir. Komplike ÜSE'li hastalardan izole edilen etken patojenlerin dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir.(2)

Klinik ve Bakteriolojik Tanı

Asemptomatik ÜSE ya da semptomatik bakteriüri, komplike ÜSE'nin en yaygın görülen klinik formlarıdır.(2) ÜSE'nin klinik belirtileri arasında dizüri, ani idrara sıkışma, sık idrara çıkma, yan ağrısı, kostovertebral açığı hassasiyeti, suprapubik ağrı ve ateş sayılabilir. Bununla birlikte, etiyolojik nedene bağlı olarak katater ile ilişkili postoperatif üriner sistem enfeksiyonundan, ürosepsis ve ciddi obstrüktif akut pyelonefrite kadar değişen klinik tabloyla karşımıza çıkabilir. Nörojen bozuklukların eşlik ettiği olgularda ise idrar retansiyonu ve otonomik disrefleksi saptanabilir. Diğer yandan, komplike ÜSE'li hastalarda böbrek hasarı, bakteriyemi ve sepsis gelişmesi riski, non-komplike ÜSE'li hastalara göre daha yüksektir.(2) Ayrıca komplike ÜSE, immün yetmezlik ve DM gibi hastalıkların varlığında daha morbid ve ölümcül seyredebilir.(10,11) Komplike ve non-komplike ÜSE'li olguların farklı karakteristik özellikleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Komplike ÜSE'nin tanı yöntemleri içinde idrar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri önemli yer tutar. İdrar incelemesi; dipstik testi, idrar mikroskopisi ve idrar kültürünü içermektedir. Hastalar tarafından sık ifade edilen bulanık ve kötü kokulu idrar sıklıkla bakteriürinin varlığını gösterebilirken, semptomatik ÜSE için tanısız değildir.(12) İdrar mikroskopisinde gram boyama ile bakterinin gösterilmesi ve piyüri varlığı ÜSE için anlamlı olmakla birlikte, idrar kültüründe etken üropatojen tanımlanması ÜSE tanısı için standarttır.(13) Santrifüje edilmemiş idrarın Gram boyamasında, 100 büyütmede, her alanda 1 bakteri saptanması, idrarda 100 bin ya da üzerinde bakteri olduğunu düşündürür. Santrifüj edilmiş idrarda 40 büyütmede, her alanda 5 veya daha fazla lökosit görülmesi ya da santrifüj edilmemiş idrarda, erkeklerde 10/mm³ ve üzeri, kadınlarda 50/mm³ ve üzeri lökosit saptanması piyüri anlamına gelir.(3,14-16) Öte yandan, dipstik testinde, lökosit esteraz ve nitrit testlerinin pozitif olması piyüri için anlamlı olmakla beraber, her zaman güvenilir değildir. İdrarda nitrit varlığı, daha çok gram negatif bakterilerin metabolizmasındaki nitratların parçalanması sonucu oluşur ve duyarlılığı %45-60, özgüllüğü ise %85-90 arasında değişir.(17-19) Ancak, *Asinetobakter*, *Stafilokokus*, *Psödomonas* ve *Enterokoklarda* nitrat nitrite indirgenemez ve nitrit testi negatif olabilir.(20) Lökosit esteraz testi, polimorf nükleer lökositlerdeki esteraz enziminin varlığını, yani idrarda lökositlerin aktivasyonunu göstermektedir. İdrarda pozitif lökosit esteraz testinin duyarlılığı ve özgüllüğü, sırasıyla, %48-86 ve %17-93 arasında değişmektedir.(17-19,21) Bir çalışmada, lökosit esteraz ve nitrit testi birlikte değerlendirilmiş ve bakteriüriyi saptamadaki duyarlılık ve özgüllük,

sırasıyla, %72 ve %97,5 bulunmuştur. Aynı çalışmada, piyüri ve gram boyaması birlikte değerlendirildiğinde, bu oranlar sırasıyla, %95 ve %95 olarak saptanmıştır.(22) Sonuçta, bakteriüri tanısı koymada, lökosit esteraz ve nitrit testleri, hızlı ve pratik birer test olmalarına karşın, ampirik tedavi düşünülen hastalarda, doğru tedavi rejimlerini seçmek için idrar mikroskopisinin daha uygun olduğu belirtilmiştir.

Komplike ÜSE'de anlamlı bakteriüri; erkek ve kadın idrarında, sırasıyla, $\geq 10^4$ ve $\geq 10^5$ cfu/ml koloni bakteri bulunması olarak tanımlanmaktadır.(23,24) Eğer idrar örneği bir üretral kateter yardımıyla alındıysa, her iki cinste de $\geq 10^4$ cfu/ml koloniden fazla bakteri anlamlı olarak kabul edilir. Komplike ÜSE diyebilmek için pozitif idrar kültürüne ek olarak, Tablo 3'de listelenen kriterlerden bir ya da daha fazlasının bulunması gereklidir.(25) Antibiyotik tedavisinde yanıt-sızlıkta, apse ve üriner obstrüksiyon şüphesinde veya yineleyen enfeksiyon varlığında, endoskopi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, renal sintigrafi ve magnetik rezonans

Tablo 1. Komplike ÜSE'de görülen bakteriler.

İzole edilen mikroorganizmalar	Komplike ÜSE	Hastane kaynaklı
Escherichia coli	%60	%35
Klebsiella pneumoniae	%11	%15
Proteus mirabilis	%5.3	%7.5
Providencia türleri	%0.1	-
Pseudomonas aeruginosa	%2.2	%12
Diğer Gram (-) organizmalar	%19.5	%24
Enterococcus türleri	%6.8	%1.1
Grup B streptococcus	-	%1.1
Koagulaz-negatif staphylococcus	%1.5	%1.1
Diğer Gram (+) organizmalar	%2.3	%0.6

Tablo 2. Non-komplike ve komplike ÜSE'nin farklı özellikleri.

	Non-komplike ÜSE	Komplike ÜSE
Cins	Kadın	Erkek, ileri yaş kadın
Yaş	Genç erişkin	İleri yaş
Fonksiyonel, anatomik bozukluk	(-)	(+)
Etken	En sık E.coli	Genellikle birden fazla
Antibiyotik direnci	Nadir	Sık
Morbidite	Nadir	Sık
Tedavi	Oral	Parenteral tedavi gerekebilir

gibi ileri görüntüleme yöntemleri ile etiyojiye yönelik araştırmalara başvurulabilir.(26,27)

Tedavi

Komplike ÜSE tedavisinin genel prensipleri arasında; enfeksiyona neden olan yapısal veya anatomik bozuklukların ortadan kaldırılması, ampirik kullanılacak antibiyotiklerin *Psödomonas* ve *Enterokok* gibi dirençli mikroorganizmalara etkili olması, idrar kültürü sonuçlarının izlenmesi ve tedavi süresinin gerektiğinde 3 hafta boyunca devam etmesi şeklinde sayılabilir.(28,29) Ayrıca, yan etki, maliyet, hasta uyumu, direnç, böbrek fonksiyonu ve olası ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak antibiyotik seçilmelidir. Hafif ve orta seyirli komplike ÜSE’de, oral florokinolonlar ile 14 günlük tedavi ilk tercih iken, daha ciddi seyirli komplike ÜSE’de, gentamisin+ampisilin, tikarsilin/klavulanat, imipenem/silasatin, tikarsilin/klavulanat, karbapenem veya florokinolon gibi parenteral antibiyotikler tercih edilmelidir.(3) Komplike ÜSE’nin tedavisinin etkin olabilmesi için iki hedefe odaklanması şarttır.

1. Altta yatan yapısal ya da fonksiyonel anomalinin ortadan kaldırılması: Üriner obstrüksiyon giderilmeli ve normal mesane/üretra dinamikleri sağlanmalıdır. İnfeksiyon gelişimine zemin hazırlayan kataterler, stentler, metabolik ve sistemik hastalıklar, üroepitelyumun bütünlüğünü bozan faktörler yeniden değerlendirilerek gereken önlemler alınmalıdır.

Taşlara bağlı gelişen komplike ÜSE’de, sıklıkla *Proteus* ve *Pseudomonas* enfeksiyonları saptanmaktadır.(30) Staghorn taşı olan hastalarda, tanı konulduğunda %88 oranında ÜSE mevcuttur ve %82’si üreaz salgılayan mikroorganizmalar tarafından oluşturulmaktadır.(31) Üreaz, üreyi, amonyum ve hidroksil iyonlarına hidrolize ederek idrarda amonyum seviyesinin arttırmasına, bunun sonucunda glikozaminoglikan tabakasının zarar görmesine, böylece bakteriyel tutunma potansiyelinin artmasına ve enfeksiyon (strüvit) kristallerinin oluşmasına neden olur.(32) Üreaz üreten mikroorganizmalar arasında en sık *Üreaplasma* ve *Proteus* saptanırken, *Stafilokok*, *Klebsiella* ve *Pseudomonas* gibi etkenlere de rastlanır. *E. Coli* üreaz üretmediği için strüvit taşları oluşumunda direkt olarak bir katkı yapmaz.(33) Strüvit taşları ve ÜSE birlikteliğinde, taş oluşumunu kolaylaştıran alkali idrar ortamının engellenmesine de çalışılmalıdır. Önemli bir üreaz inhibitörü olan asetonhidroksamik asit, bakterilerin hücre duvarına penetre olarak antibiyotik tedavisinin etkinliğini arttırabilir. Ancak, flebit, derin ven trombozu, hemolitik anemi ve böbrek yetmezliği gibi istenmeyen etkileri nedeniyle rutin kullanımı önerilmez.(33)

Katater enfeksiyonuna yol açan etken patojenler basit ÜSE nedeni olanlarla benzerlik göstermekle birlikte, kateter etrafındaki biyofilm tabakasının varlığı antibiyotik seçimini etkiler.(34) Üroetelyumun döküntülerinden oluşan debriser ya da taş ve katater gibi yabancı cisimlerin yüzeyinde bak-

teriler biyofilm tabakası oluşturur ve patojen bakteriler bu tabakanın derinliklerinde kolonize olurlar. Böylece antibiyotiklere yanıt azalır.(35,36) Diğer yandan üropatojen biyofilm tabakası içinde bulunduğundan idrar kültüründe tanımlanan bakteri, her zaman enfeksiyona yol açan gerçek etken olmayabilir.(37) Makrolit grubundan klaritromisinin, bakterilerin biyofilm oluşturmasını azalttığı ve gram negatif bakterilere etkili antibiyotiklerle birlikte kullanımının yararlı olduğu gösterilmiştir.(38,39) Diğer yandan, dirençli bakteriyel suşlar oluşturma riski nedeniyle, katetere bağlı asemptomatik bakterilerinin tedavisi önerilmemektedir.(40,41)

2. Antibiyotik tedavisi: Ampirik tedavi, ÜSE’ye yol açan etkenin tanımlanmasına kadar geçen sürede, olası bakterilere karşı etkili olduğu düşünölen antibiyotiğin verilmesidir.(3) Ampirik tedavide ilk tercih, geniş spektrumlu, hem idrarda hem de ürogenital dokularda yüksek konsantrasyona ulaşan florokinolonlar olmalıdır.(3) Alternatif olarak aminopenisilin + beta-laktamaz inhibitörleri, sefalosporin veya aminoglikozidler önerilebilir. Bu tedavi için kullanılması önerilen ve önerilmeyen antibiyotikler Tablo 4’de gösterilmiştir.

Komplike ÜSE’li hastalar, genellikle daha önce antibiyotik tedavisi alan, hastanede yatan, kataterizasyon ve sistoskopi gibi entsrümentasyon uygulanmış hastalar olduğundan, ampirik tedavi amacıyla kullanılan florokinolonlara karşı dirence sıklıkla rastlanmakta, geniş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) enzimi üreten bakteri oranları artmakta, böylece ESBL pozitif bakterilerle oluşan ÜSE’de tedavi seçenekleri daralmaktadır. *E. Coli*’de antibiyotik direnci ampisilin için %37, siprofloksasinde %4, ko-trikomaksazol’da %23 olarak bildirilmiştir. *Psödomonas*’da siprofloksasin direnci %29, *Enterokok*’ta vankomisin direnci ise %7 iken, *ESBL pozitif E.Coli* ve *Klebsiella* için sırasıyla, %4 ve %19 olarak saptanmıştır.(42) Bu tablodan dolayı, ESBL pozitif bakterilere karşı karbapenem grubu antibiyotiklerin kullanımı son yıllarda artmıştır.(43) Birinci grup karbapenem olan ertapenem, *Psödomonas* hariç diğer gram negatif üropatojenlere karşı etkin olmasına rağmen, metisiline dirençli *Stafilokok* ve *Enterokoklara* karşı etkin değildir. İkinci grup Karbapenem olan İmipenem ve Meropenem ise gram pozitif ve negatif üropatojenlerin çoğuna etkili olmakla birlikte, metisiline

Tablo 3. ÜSE’nin komplike olmasına yol açan nedenler.

- Üretral kateter, stent veya temiz aralıklı kateterizasyon
- Rezidüel idrar miktarının >100ml
- Obstrüktif üropati, taş veya tümör
- Veziköüreteral reflü veya diğer fonksiyonel anomaliler
- Üriner diversiyonlar
- Üroepitelin kimyasal ya da radyasyona bağlı yaralanmaları
- Peri ve postoperatif üriner sistem enfeksiyonu
- Böbrek yetmezliği, transplantasyon, diyabetes mellitus, immün yetmezlik

Tablo 4. Komplike ÜSE'de ampirik antibiyotik tedavisi.

Başlangıç tedavisi	Başarısız başlangıç tedavisi sonrası veya ciddi olgularda tedavi	Ampirik tedavide önerilmeyenler
Florokinolonlar	Başlangıç tedavisinde kullanılmadı ise florokinolonlar	Amoksisilin, ampisilin gibi aminopenisilinler
Aminopenisilin + BLİ	Piperasilin + BLİ	Trimetoprim+sulfometaksazol, (duyarlılığı bilinmiyorsa)
Sefalosporinler 2.kuşak (Cefuroxime axetil) 3.kuşak (Cefotaxime, Ceftriaxone)	Sefalosporin 3.kuşak (Ceftazidime)	Fosfomisin trometamol
Aminoglikozidler	Karbapenemler İmipenem, Meropenem. Ertapenem	
Kombinasyon tedavisi	a-Aminoglikozid + BLİ b-Aminoglikozid + Florokinolon	

Tablo 5. Komplike ÜSE'de kullanılan antibiyotiklerin doz, sıklık ve kullanım süreleri.

	Uygulama şekli	İlaç	Doz (mg)	Sıklık	Süre (Gün)
Hastane dışı	Oral	Siprofloksasin	500mg	12 saatte 1	10-14
Orta derece hasta, bulantı, kusma yok		Enoksasin	400mg	12 saatte 1	10-14
		Levofloksasin	500mg	Günde 1	10-14
		Norfloksasin	400mg	12 saatte 1	10-14
Yatan hasta, Şiddetli hastalık, Sepsis riski	Parenteral	Siprofloksasin	400mg	12 saatte 1	14-21
		Levofloksasin	500mg	Günde 1	14-21
		Seftriakson	1gr	Günde 1	14-21
		İmipenem	500mg	6-8 saatte 1	14-21
		Aztreonam	1gr	8 saatte 1	14-21
		Gentamisin	1,5/kg	8 saatte 1	14-21
		Tikarsilin- Klavulanat	3.1gr	Günde 1	14-21

dirençli *Stafilokok* ve vankomisine dirençli *Enterokoklara* karşı etkin değildir. İmipenemle karşılaştırıldığında meropenem, *Psödomonas*'a karşı daha etkin, gram pozitif üropatojenlere karşı daha az etkilidir. Yeni bir parenteral karbapenem grubu antibiyotik olan Doripenem'in, siprofloksasin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, mikrobiyolojik ve klinik kür oranlarının birbirine yakın olduğu, komplike ÜSE tedavisinde iyi tolere edildiği, etkin ve güvenilir olduğu belirtilmiştir.(44) Karbapenemlerin, oral formları ile ilişkili klinik çalışmalar devam etmektedir.(45) Komplike ÜSE'ye yönelik olarak kullanılan antibiyotiklerin tedavi doz, sıklık ve süreleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Sonuç

Komplike ÜSE'ye yol açabilecek anatomik ve fonksiyonel predispozan faktörlerin ortadan kaldırılması antibiyotik tedavisinin etkinliği için gereklidir. Enfeksiyonun şiddetine

göre hastalar gerektiğinde hospitalize edilerek destek tedavisi sağlanmalıdır. Ampirik tedavi, geniş spektrumlu antibiyotikleri içermeli ve kullanılacak ajanlar hem idrarda hem de ürogenital dokularda yüksek konsantrasyona ulaşmalıdır. İdrar kültürü ve antibiyogram sonucuna göre en etkin antibiyotik yeterli doz ve sürede verilerek tedavi tamamlanmalıdır. Hafif ve orta seyirli komplike ÜSE'de, oral florokinolonlar 2 hafta boyunca, daha ciddi seyirli komplike ÜSE'de ise gentamisin/ampisilin, tikarsilin/klavulanat, imipenem/silas-tatin, tikarsilin/klavulanat, karbapenem veya florokinolon gibi parenteral antibiyotikler 3 hafta boyunca verilmelidir. Ayrıca, ESBL pozitif bakterilerin neden olduğu komplike ÜSE'li olgularda ise 1. veya 2. grup karbapenem tedavisi göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med 2002;113:5-13.

2. Nicolle LE, AMMI Canada Guidelines Committee. Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16:349-60.
3. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber KG, Tenke P, et al. Guidelines on Urological Infections UPDATE APRIL 2010, p.56-61.
4. Lipsky BA. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med* 1989;110:138-50.
5. Wagenlehner FME, Naber KG. Hospitalacquired urinary tract infections. *J Hosp Infect* 2000;46:171-81.
6. Bakke A, Digranes A. Bacteriuria in patients treated with clean intermittent catheterization. *Scand J Infect Dis* 1991;23:577-82.
7. Bennett CJ, Young MN, Darrington H. Differences in urinary tract infections in male and female spinal cord injury patients on intermittent catheterization. *Paraplegia* 1995;33:69-72.
8. Tambyah PA, Maki DG. The relationship between pyuria and infection in patients with indwelling urinary catheters: A prospective study of 761 patients. *Arch Intern Med* 2000;160:673-7.
9. Waites KB, Canupp KC, DeVivo MJ. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:691-5.
10. Dembry LM, Andriole VT. Renal and perirenal abscesses. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:663-80.
11. Patterson JE, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:735-50.
12. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:647-67.
13. Stamm WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. *Am J Med* 1983;75:53-8.
14. Zorc JJ, Kiddoo DA, and Kathy NS. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clinical Microbiology Reviews*, Apr, 2005: 417-22.
15. Chon CH, Lai FC, Shortliffe LM. Pediatric urinary tract infections. *Pediatric Clin. North. Am* 2001;1441-9.
16. Winberg J, Bollgren I, Kallenius G, Mollby R, Svenson SB. Clinical pyelonephritis and focal renal scarring. A selected review of pathogenesis, prevention, and prognosis. *Pediatr Clin North Am* 1982;29:801-14.
17. Ma JF, Shortliffe LM. Urinary tract infection in children: etiology and epidemiology. *Urol Clin North Am* 2004;31:517-26.
18. Watson AR. Pediatric urinary tract infection. *EAU Update Series* 2, 2004, pp. 94-100.
19. Deville WL, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol* 2004;4:4.
20. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HLT, Shirliff ME. Complicated Catheter-Associated Urinary Tract Infections Due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clinical Microbiology Reviews*, January 2008;21:26-59.
21. Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:11-7.
22. Kaçmaz B, Sultan N. Bakteriüri ve piyürinin saptanmasında kullanılan iki yöntemin değerlendirilmesi *İnfeksiyon Dergisi*. 2003;17:337-40
23. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113(Suppl 1A):p5-13.
24. Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis* 2001;7:342-7.
25. Nicolle LE. A practical approach to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs and Aging* 2001;18:243-54.
26. Taşova Y. Üriner Sistem İnfeksiyonları. Yoğun Bakım İnfeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp, 2005:733-42.
27. Sobel JD, Jaye D. Urinary tract infections. 6th ed. New York: Churchill Livingstone, 2005: p.875-905.
28. Carson C, Naber KG. Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections. *Drugs* 2004;64:1359-73.
29. Nicolle LE. A practical guide to antimicrobial management of complicated urinary tract infection. *Drugs Aging* 2001;18:243-54.
30. Dobardzic AM, Dobardzic R. Epidemiological features of complicated UTI in a district hospital of Kuwait. *Eur J Epidemiol* 1997;13:465-70.
31. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:428-42.
32. Parsons CL, Stauffer C, Mulholland SG, Griffith DP. Effect of ammonium on bacterial adherence to bladder transitional epithelium. *J Urol* 1984;132:365-6.
33. Rahman NU, Meng MV, Stoller ML. Infections and urinary stone disease. *Curr Pharm Des* 2003;9:975-81.
34. Sahn DF, Vaughan D, Thornsberry C. Antimicrobial resistance profiles among *Escherichia (EC)* urinary tract isolates in the United States: a current view. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, CA, USA, 1999: Abstract 611.
35. Nickel JC, Gristina AG, Coserton JW. Electron microscopic study of an infected Foley catheter. *Can J Surg* 1985;28:50-2.
36. Nickel JC, Reid G, Bruce AW, Costerton JW. Ultra-structural microbiology of infected urinary stone. *Urology* 1986;28:512-5.
37. Riedl CR, Plas E, Hübner WA, Zimmerl H, Ulrich W, Pflüger H. Bacterial colonization of ureteral stents. *Eur Urol* 1999;36:53-9.
38. Tsukamoto T, Matsukawa M, Sano M, Takahashi S, Hotta H, Itoh N, et al. Biofilm in complicated urinary tract infection. *International Journal of Antimicrobial Agents* 1999:233-6.
39. Kobayashi H. Biofilm disease; clinical manifestations and therapeutic possibilities using macrolides. *J Infect Chemothe* 1995;1:1-15.
40. Alling B, Brandberg A, Seeberg S, Svanborg A. Effect of consecutive antibacterial therapy on bacteriuria in hospitalized geriatric patients. *Scand J Infect Dis* 1975;7:201-7.
41. Warren JW, Anthony WC, Hoopes JM, Muncie HL Jr. Cephalexin for susceptible bacteriuria in afebrile, long term catheterized patients. *JAMA* 1982;248:454-8.
42. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. Antibiotics in urology: new essentials. *Urol Clin North Am*. 2008;35:69-79.
43. Yıldırım F, Yaşar KK, Şengöz G, Sandıkçı S, Nazlıcan Ö. Ertapenem, Komplike üriner sistem infeksiyonları için yeni bir antibiyotik seçeneği. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, Cilt 40, yıl 2009, Sayı 1.
44. Naber K, Redman R, Kotev P, Llorens L, Kaniga K. Intravenous therapy with doripenem versus levofloxacin with an option for oral step-down therapy in the treatment of complicated urinary tract infections and pyelonephritis. Presented at the 25th ICC, 17th ECCMID. Munich, March 31-April 3, 2007. Abstract number: 1733-331.
45. Kumagai T, Tamai S, Abe T, Hikida M. Current status of oral carbapenem development. *Current Medicinal Chemistry-Anti-Infective Agents* 1. 2002:1-14.