

ÜROLOJİDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI | ANTIBIOTICS IN UROLOGY

Antimikrobiyal Ajanlara Genel Bakış

Antimicrobial Agents at a Glance

Begüm Saran, Zeynep Ceren Karahan

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet | Abstract

Antimikrobiyaller, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Sıklıkla etki mekanizmalarına göre sınıflandırılırlar. Etki spektrumları ve karşılaştıkları duyarlı mikroorganizmalarda direnç geliştirme potansiyelleri her sınıfta, hatta aynı grubun farklı üyelerinde farklılık gösterir. Hepsinin ortak dezavantajları, yan etkilerinin olması ve mikroorganizmalarda direnç gelişimine neden olmalarıdır. Bu nedenle sadece zorunlu hallerde, etken ve konağa ait faktörler dikkate alınarak seçilip kullanılmalı ve direnç gelişimi açısından enfeksiyon seyrinin takibi gereklidir.

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyaller, etki mekanizması, sınıflandırma

Antimicrobial agents are drugs used in the treatment of infectious diseases. They are frequently classified according to their mechanisms of action. Their spectrum of action and the risk of resistance development in susceptible strains differ between different classes, and even among the members of the same class. Their common disadvantages are their side effects and the risk of resistance development in microorganisms. For this reason, host and bacterial factors must be taken into account when deciding antimicrobial therapy, and must be used only when necessary. The risk of resistance development must be monitored closely.

Key words: Antimicrobials, classification, mode of action

Antimikrobiyaller, mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon hastalıklarını tedavi etmek için kullanılan ilaçlardır. Ortak dezavantajları, yan etkilerinin olması ve mikroorganizmalarda direnç gelişimine neden olmalarıdır. Bu nedenle gerektiği durumlarda, etkene ve konağa ait faktörler dikkate alınarak seçilip kullanılmalı gerekir.

“Antibiyotikler”, bazı bakteriyel ve mantarlarca üretilen ve diğer bakterilerin çoğalmasını engelleyen (bakteriyostatik) veya onları öldüren (bakterisidal) doğal maddelerdir. Penisilin, sefalosporinler ve makrolidler antibiyotiklere örnektir. Antibiyotiklerle aynı etkiyi gösteren, ancak sentetik olarak sentezlenen kimyasal bileşikler ise “kemoterapötik ajanlar” olarak adlandırılır. Sülfonamidler, kinolonlar, imidazoller bunlara örnektir. Bazı antibiyotikler veya türevleri kimyasal manüplasyonlarla sentezlenebilir (semi-sentetik antibiyotikler). Bu nedenle, bu terimler arasındaki sınır her zaman net olarak çizilemeyebilir. Bu makalede, antibiyotik ve kemoterapötik terimlerinin ikisini de kapsaması nedeniyle “ANTİMİKROBİYAL” terimi kullanılmıştır.

Antimikrobiyaller, etki mekanizmalarına göre beş sınıfta toplanırlar:

a. Hücre duvarı sentez inhibitörleri

1. Beta laktamlar (penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları);

2. Glikopeptitler (vankomisin, teikoplanin);

3. Diğerleri (fosfomisin, sikloserin, basitrasin, ristosetin, ramoplanin, mersasidin, moenomisin)

b. Protein sentez inhibitörleri

1. 50S alt üniteye bağlanarak etkili olanlar (makrolidler-ketolidler, linkozamidler, streptograminler, kloramfenikol, oksazolidinonlar);

2. 30S alt üniteye bağlanarak etkili olanlar (aminoglikozidler, tetrasiklinler, glisilsiklinler);

3. Diğerleri (mupirosin, nitrofurantoin)

c. Nükleik asit sentez inhibitörleri (kinolonlar, rifamisinler, metronidazol)

d. Antimetabolitler (trimetoprim-sülfametoksazol, para-amino salisilik asit)

e. Membran bütünlüğünü bozanlar

1. Peptid antibiyotikler (polipeptid antibiyotikler [basitrasin, gramisidin S, polimiksinler], lineer katyonik peptitler [defensinler, maganinler], ribozomal peptitler [antibiyotikler], diğerleri [pirokorsin, drosodoin, apiadesin]);

2. Siklik lipopeptitler (daptomisin).

A. Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller

1. Beta Laktamlar

Bakterisidal etki gösteren bu antimikrobiyaller, bakterilerin hücre duvarında yer alan ve peptidoglikan sentezinin son

basamağında görev yapan transpeptidaz ve karboksipeptidaz enzimlerine bağlanarak hücre duvarı sentezini durdururlar.(1)

Penisilinler: Beş grupta sınıflandırılırlar:

1. Doğal penisilinler: Başlıca üyeleri penisilin G (parenteral penisilin) ve penisilin V (oral penisilin)'dir. Beta laktamaz üretmeyen gram pozitif kok ve basiller, anaeroblar, *Neisseria* türleri, *Haemophilus* türleri ve *Pasteurella multocida* gibi gram negatif bakterilerle *Treponema* ve *Leptospira* gibi spiroketlere etkilidir.(1) Enterokoklar ve beta laktamaz üreten bakteriler dirençlidir.(2)

2. Penisilinaza dirençli penisilinler: Metisilin, nafsilin, oksasilin, kloksasilin ve flukloksasilin bu grubun üyeleridir. Penisilinaz üreterek penisilinlere direnç geliştiren bakterilerin tedavisinde kullanılabilirler. Özellikle, metisiline duyarlı stafilkoklar ve streptokokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar.(1)

3. Aminopenisilinler: Bu grupta ampisilin ve amoksisilin yer alır. Etki spektrumu doğal penisilinlere benzer. Bununla birlikte, enterokoklara, *Listeria* ve *Haemophilus* türlerine, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Escherichia coli* gibi enterik basillere karşı etkinlikleri penisilinden daha yüksektir.(1,2)

4. Karboksipenisilinler: Karbenisilin, tikarsilin

5. Üreidopenisilinler: Azlosilin, mezlosilin, piperasilin

Bu son iki grup, anti-pseudomonal penisilinler olarak adlandırılır ve gram negatif bakterilere karşı etkinlikleri diğerlerinden daha yüksektir.(3) Direncin özellikle sorun olduğu *Pseudomonas* türleri ve enterokoklara karşı etkilidirler.(1,3)

Sefalosporinler: Beta-laktamazlara karşı penisilinlerden daha dirençlidirler. Antimikrobiyal etki spektrumlarına göre sefalosporinler 4 gruba ayrılırlar. Birinci kuşaktan dördüncü kuşağa doğru gram pozitif etkinlik azalır, gram negatif etkinlik artar. Birinci kuşak sefalosporinler (sefadroksil, sefradin, sefaleksil, sefalotin sodyum, sefazolin, sefapirin); enterokoklar, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve penisiline dirençli pnömokoklar hariç tüm gram pozitif bakterilere etkilidir. İkinci kuşak sefalosporinlerin (sefaklor, sefpizil, lorakarbef, sefuroksim aksetil, sefamandol, sefonisid, seforanid) ve sefamisinlerin (sefoteten, sefoksitin, sefmetazol) gram pozitif etkinliği birinci kuşaktakilere benzemekle beraber gram negatif etkinlikleri arttırılmıştır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerde (sefiksim, sefditoren pivofil, seftibuten, sefdinir, sefpodoksim proksetil, seftazidim, sefotaksim, sefoperazon, seftizoksim, seftriakson, moksolaktam) gram negatif etkinlik güçlüdür. Seftazidim, sefoperazon ve seftizoksim, pseudomonaslara karşı da etkilidir. Dördüncü kuşak sefalosporinler (sefepim, sefpirom), gram pozitif ve gram negatif bakterilere geniş spektrumlu etki gösterir.(1,2)

Monobaktamlar: Kullanımdaki tek monobaktam aztreonamdır. Sadece gram-negatif aerob mikroorganizmalara etkilidir.(4)

Karbapenemler: Bu grupta imipenem, meropenem, ertapenem ve doripenem bulunur. En geniş spektrumlu antimikrobiyallerdir. Gram pozitif ve gram negatif aerob ve anaeroblara etkilidir. İmipenem, gram pozitif koklara, mero-

penem ise gram negatif basillere karşı daha etkilidir.(2) Vankomisine dirençli enterokoklar, metisiline dirençli stafilkoklar, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* ve *Flavobacterium* karbapenemlere dirençlidir.(5) Ertapenem, birçok beta-laktamazdan etkilenmemesi nedeniyle diğerlerine üstündür ve bu özelliği ile, komplike üriner sistem enfeksiyonlarında kullanımı için onay almıştır.(4,6) Ertapenemin *Pseudomonas*, *Acinetobacter* türleri ve enterokoklara karşı etkinliği yoktur.(2,7) Doripenem, meropenem ile benzer etki spektrumuna sahiptir, ancak anti-stafilkokal ve anti-pseudomonal etkinliği diğer karbapenemlerden daha yüksektir. *Acinetobacter* türleri ve *S. maltophilia*'ya karşı etkinliği zayıftır.(8)

Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları: Beta-laktamazlar, beta-laktam halkasını parçalayarak antimikrobiyal etkisiz hale getiren enzimlerdir. Parçalanmayı önlemek için beta-laktam antimikrobiyaller, beta laktamaz inhibitörleri ile kombine edilebilirler. Etki spektrumları taşıdığı beta-laktam antimikrobiyale benzer. En sık kullanılan beta laktamaz inhibitörleri, klavulanik asid, tazobaktam, ve sulbaktamdır.(9) Klavulanik asit, amoksisilin ile; sulbaktam, ampisilin ve sefoperazon ile; piperasilin ise tazobaktam ile kombine kullanılmaktadır. İçlerinde en geniş spektrumlu beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu, piperasilin/tazobaktamdır.(10)

2. Glikopeptitler

Bu grupta, büyük polar moleküller olan vankomisin ve teikoplanin yer alır. Gram negatif bakterilerin hücre duvarından penetre olamadıkları için, etki spektrumları aerob ve anaerob gram pozitif bakterilerle (metisiline dirençliler dahil stafilkoklar, streptokoklar, enterokoklar, *Corynebacterium* ve *Bacillus* türleri, *Listeria monocytogenes*, peptostreptokoklar, *Actinomyces* ve *Clostridium* türleri) sınırlıdır.(2,11)

3. Diğerleri

Fosfomisin: Hücre duvarı sentezinde gerekli MurA enzime bağlanarak bakterisidal etki gösterir. Ayrıca, üropatojenitede önemli role sahip bakteri fimbriyalarının sentez ve hareket yeteneğini de azaltır.(12) Gram negatif etkinliği (*Pseudomonas* türleri hariç) daha fazladır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretenler dahil *E. coli* ve *Klebsiella* gibi enterik basillere ve vankomisine dirençli enterokoklara etkilidir.(12,13) Komplike olmamış alt üriner sistem enfeksiyonlarında oral tek doz tedavi avantajı vardır, ancak üst üriner sistem enfeksiyonlarında kullanımı önerilmemektedir.(12)

B. Protein Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller

1. 50S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar

Makrolidler ve ketolidler: Makrolidler (eritromisin, klaritromisin, azitromisin) ve ketolidler (telitromisin, setromisin),

ribozomlara bağlanarak protein sentezini inhibe ederler. Bakteriyostatik etkilidir.(14) Gram pozitif bakterilere ve hücre içi yerleşen atipik mikroorganizmalara (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella* türleri gibi) karşı etkilidirler. MRSA, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus* türleri ve penisiline dirençli pnömokoklara etkisi yoktur. Hidrofobik yapıları nedeniyle, *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri gibi çoğu gram negatif bakterinin hücre duvarından geçemezler.(14,15) Eritromisin; *Neisseria* türlerine, *Bordetella pertussis*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Borrelia burgdorferi* ve bazı riketsiya türlerine etkilidir. Klaritromisinin etki spektrumu eritromisine benzer ancak streptokoklara, metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA), *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Helicobacter pylori* ve *B. burgdorferi*'ye daha güçlü etkilidir. Azitromisinin *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'e karşı etkisi eritromisin ve klaritromisinden daha yüksek, gram pozitiflere etkisi daha azdır.(15)

Linkozamidler: Linkozamidlerin iki üyesi linkomisin ve klindamisindir. Klindamisinin antibakteriyel etkinliği linkomisinden daha iyidir. Antibakteriyel spektrum ve etki mekanizmaları makrolidlere benzer. Gram pozitif bakteriler, anaeroblar, bazı mikoplazma türleri ve protozoonlara etkilidirler. Stafilokok, pnömokok, alfa ve beta hemolitik streptokoklara etkinlikleri eritromisinden daha iyidir. Klindamisin, *B. fragilis*'e en etkili antibiyotiklerden biridir. *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerine etkisizdir, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri linkozamidlere doğal olarak dirençlidir.(16)

Streptograminler: Quinupristin (streptogramin A) ve dalfopristin (streptogramin B) ribozom üzerinde makrolid ve linkozamidlerle aynı bölgeye bağlanır. Bu nedenle bu üç grup içinde çapraz direnç sıktır. Metisiline dirençli stafilokoklar, penisiline dirençli pnömokoklar, streptokoklar, *Corynebacterium* türleri, *Clostridium perfringens*, *Neisseria meningitidis*, *M. catarrhalis*, *Legionella pneumophila* ve *Mycoplasma pneumoniae*'ya etkilidir. Vankomisine dirençli *E. faecium*'a karşı bakteriyostatik etkili, *E. faecalis*'e etkisizdir.(2,17)

Kloramfenikol: Geniş spektrumludur. *H. influenzae*, *N. meningitidis*, stafilokok ve pnömokoklara bakterisidal etkilidir. *B. fragilis* dahil anaerob bakterilere en etkili antimikrobiallardandır. Ciddi yan etkileri nedeniyle tedavide ilk tercih olarak kullanılmaz.(18,19)

Oksazolidinonlar: Grubun üyesi linezolidir. Bakteriyostatik etkilidir. Metisiline dirençli stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokoklar, *L. pneumophila*, *Chlamydomydia pneumoniae*, *H. influenzae*, *Nocardia* türleri ve hızlı üreyen atipik mikobakterilere etkilidir.(2,20)

2. 30S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar

Aminoglikozidler: Bu grupta streptomisin, kanamisin, amikasin, tobramisin, dibekasin, netilmisin, gentamisin, sisomisin, isepamisin, neomisin, paramomisin ve spektino-

misin yer alır. Etkisi bakterisidaldir. Özellikle gram negatif aerob basillere, stafilokoklara ve mikobakterilere karşı etkilidir. Anaeroblara ve gram pozitif basillerin çoğuna karşı etkisizdirler.(21,22) Beta laktam antibiyotiklerle kombine kullanılmaları halinde sinerjik etki gösterirler.(23) Gentamisin, tobramisin ve amikasinin etkinlikleri benzer olmakla birlikte, *Pseudomonas* enfeksiyonlarında tobramisin öncelikli olarak tercih edilir. Amikasin, diğer aminoglikozidlere dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde denenebilir. Streptomisin; tularemi, veba, bruselloz ve tüberküloz tedavisinde tercih edilir.(22)

Tetrasiklinler: Bakteriyostatik etki gösteren, geniş spektrumlu antimikrobiallardır. Gram pozitif ve gram negatif bakterilere, anaerobların çoğuna, klamidya, mikoplazma, riketsiya türlerine ve bazı parazitlere (*Plasmodium falciparum*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Leishmania major*, *Trichomonas vaginalis* ve *Toxoplasma gondii* gibi) etkilidirler. (18,24,25) *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri, pseudomonaslar, *Neisseriae*, *Haemophilus* ve *Vibrio* türleri gibi gram negatif bakterilerde tetrasiklin direnci sıktır.(25)

Glisilsiklinler: Tetrasiklin molekülünde yapısal değişiklikler yapılarak elde edilen semisentetik tetrasiklin analoglarıdır. Tetrasiklinlerden daha stabildir, ribozomlara tetrasiklinlerden daha yüksek afinite ile bağlanırlar ve tetrasiklinleri etkisizleştiren direnç mekanizmalarından etkilenmezler. (26,27) Grubun temsilcisi tigesiklidir. Geniş etki spektrumuna sahiptir. Birçok gram pozitif ve gram negatif aerob ve anaeroblara etkilidir. *Acinetobacter* türleri, GSBL üreten bakteriler, MRSA ve enterokoklar gibi çoklu dirençli patojenlere karşı yüksek etkinlik gösterirler.(26-28) Bununla birlikte, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. cepacia*, *Providencia* türleri, *Serratia marcescens*, *S. maltophilia* ve *P. mirabilis*'e karşı etkinliği yok veya çok düşüktür.(26)

3. Diğerleri

Nitrofurantoin: DNA ve RNA sentezinde, karbonhidrat metabolizması ve diğer metabolik yollarda görev yapan bakteriyel enzimleri inhibe eder. Nitrofurantoinin birçok yol üzerine etki etmesi, direnç gelişimini güçleştirir. Üropatojenleri de kapsayan geniş gram pozitif ve gram negatif etkinliği vardır. *P. mirabilis* ve *Pseudomonas* türlerine etkinliği düşüktür.(29,30) Oral alımdan kısa süre sonra glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla yüksek seviyede idrara geçmesi nedeniyle alt üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılır.(30,31) Renal parankimde yeterli doku konsantrasyonuna ulaşamaması nedeniyle üst üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılması önerilmemektedir.(32)

C. Nükleik Asit Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiallar

Kinolonlar: DNA giraz (topoizomeras II) enzimini inhibe ederek DNA replikasyonunu bozarlar. Nalidiksik asit, oksolinik asit, sinoksasin, piromidik asit, pipemidik asit, flumekin

gibi kinolon türevleri birinci kuşak kinolonlardır. Bu grubun üyeleri, aerob gram negatif bakterilere etkili, gram pozitif aeroblara ve anaeroblara etkisizdir.(33) Düşük serum düzeyi nedeniyle sistemik enfeksiyonlarda kullanılamazlar. Yüksek idrar konsantrasyonlarına ulaşmaları sayesinde üriner sistem enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılmışlar, bu da hızlı direnç gelişimine neden olmuştur.(34) İkinci kuşak kinolonların (siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin) gram negatif etkinliği daha iyidir ve ilave olarak gram pozitif etkinliğe de sahiptir. Siprofloksasin ayrıca güçlü anti-pseudomonal etkiye de sahiptir. Anaerob etkinlikleri yoktur.(33,35) Üçüncü kuşak kinolonların (levofloksasin), özellikle pnömokoklara karşı olmak üzere artmış gram pozitif etkinlikleri vardır ve anaeroblara da etkilidir.(33, 36) Dördüncü kuşak kinolonlar (moksifloksasin ve gemifloksasin), pnömokoklara ve anaeroblara karşı güçlü etkinliğe sahiptirler.(36)

D. Antimetabolitler

Trimetoprim-Sülfametoksazol: Bakteri hücresi, DNA sentezinde gerekli olan folik asidi kendi sentezler. Trimetoprim, folik asit sentezinde görev alan dihidrofolat redüktaz enzimini, sülfonamidler ise tetrahidropiteroik asit sentetaz enzimini inhibe ederek bakterilerde DNA sentezini engeller. Bakteriyostatik etkili bu iki ajanın beraber kullanımı ile güçlü antimikrobiyal etki sağlanmış olur. Renal dokulara ve idrara yüksek konsantrasyonda geçmesi ve sıklıkla etken olan *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *P. mirabilis* gibi bakterilere karşı etkili olması nedeniyle, üriner sistem enfeksiyonlarında öncelikle tercih edilirler.(37-40)

E. Membran Bütünlüğünü Bozan Antimikrobiyaller

Polimiksinler: Sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) insanlarda kullanılır. Tedavisi güç çoklu dirençli *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri gibi non-fermenter gram negatiflerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde son seçenek olarak saklanmalıdır. *Proteus* ve *Providencia* türleri, *Morganella morganii*, *S. marcescens* ve *B. cepacia* hızlı direnç geliştirir. Gram pozitif bakteriler, *Neisseria* türleri, *M. catarrhalis*, *H. pylori*, *Vibrio* türleri, *Brucella* türleri ve anaeroblar doğal olarak dirençlidir.(41,42)

Daptomisin: Kullanıma yeni giren siklik lipopeptid ajanların ilk üyesidir. Bakterilerin duvarında bol miktarda bulunan lipoteikoik asidin içinde transmembran kanallar oluşturarak bakteri membranının sentezini önler. Etkisi bakterisidaldir. Metisiline dirençli stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokoklar gibi gram pozitif koklara; *Lactobacillus*, *Pediococcus* ve *Leuconostoc* türleri gibi vankomisine dirençli bakterilere, *Bacillus* ve *Corynebacterium* türlerine ve anaeroblara (peptostreptokoklar, *Clostridium difficile* ve diğer klostridiumlar) etkilidir. Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile *S. aureus* bakteriyemisinde kullanımı onaylanmıştır.(43)

Kaynaklar

1. Ayaz C. Beta laktamların genel özellikleri ve penisilinler. 3. Baskı Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi sistemlere göre enfeksiyonlar ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2008. p. 266-78.
2. Khardori N. Antibiotics Past, Present, and Future. Med Clin N Am 2006;90;1049-76.
3. Akova M, Kayaalp SO. Beta laktam antibiyotikler I: Penisilinler. 10. Baskı Rasyonel Tedavi önünden Tıbbi Farmakoloji ed: Kayaalp SO. Ankara: Hacettepe Taş 2002. p. 210-33.
4. Şenol E, Karbepenemler ve Monobaktam. 3. Baskı Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi sistemlere göre enfeksiyonlar ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2008. p. 288-94.
5. Mülazımoğlu L. 1986'dan Günümüze Karbepenemler. ANKEM Derg 2010;24;33-5.
6. Yıldırım F, Yaşar KK, Şengöz G, Sandıkçı S, Nazlıcan Ö. Ertapenem: komplike üriner sistem enfeksiyonları için yeni bir antibiyotik seçeneği. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2009;40;17-21.
7. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. Drugs 2007;67;1027-52.
8. Matthews SJ, Lancaster JW. Doripenem monohydrate, a broad-spectrum carbapenem antibiotic. Clin Ther 2009; 31;42-63.
9. Shahid M, Sobia F, Singh A, Malik A, Khan HM, Jonas D, et al. Beta-lactams and beta-lactamase-inhibitors in current- or potential-clinical practice: a comprehensive update. Crit Rev Microbiol 2009;35;81-108.
10. Sili U, Mert A. 1986'dan 2010'a Beta-Laktamaz İnhibitörleri. ANKEM Derg 2010;24;28-32.
11. Öncül O. Vankomisin ve Teikoplanin Hikayesi. ANKEM Derg 2010;24;101-9.
12. Baylan O. Fosfomisin: Dünü, Bugünü ve Geleceği. Mikrobiyoloji Bülteni 2010;44;311-21.
13. Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomycin: an old, new friend? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29;127-42.
14. Zhanel GG, Dueck M, Hoban DJ, Vercaigne LM, Embil JM, Gin AS, et al. Review of macrolides and ketolidides: focus on respiratory tract infections. Drugs 2001;61;443-98.
15. Tünger Ö. Makrolitler, Ketolitler, Linkozamitler. 3. Baskı Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre Enfeksiyonlar ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008. p. 313-26.
16. Aydın K. Makrolidler ve Linkozamidler. ANKEM Derg 2007;21;57-61.
17. Fraser TG, Hansen C, Long JK. Newer Antibiotics for Serious Gram-Positive Infections. Cleve Clin J Med 2006;73;847-53.
18. Usluer G. Tetrasiklinler ve Kloramfenikol. ANKEM Derg 2007;21;45-51.
19. Mutlu B. Kloramfenikol. 3. Baskı Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre Enfeksiyonlar ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2008. p. 303-8.
20. Usluer G. Linezolid. ANKEM Derg 2010;24;114-8.
21. Topçu AW. Aminoglikozitler. 3. Baskı Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre Enfeksiyonlar ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2008. p. 294-303.

22. Jana S, Deb JK. Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *Appl Microbiol Biotechnol* 2006;70:140-50.
23. Yamazhan T. Sulfonamidler ve Aminoglikozidler. *ANKEM Derg* 2007;21;52-6.
24. Griffin MO, Fricovsky E, Ceballos G, Villarreal F. Tetracyclines: a pleiotropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;299;539-48.
25. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001;65;232-60.
26. Noskin GA. Tigecycline: a new glycylcycline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis* 2005;41;113-9.
27. Garrison MW, Neumiller JJ, Setter SM. Tigecycline: an investigational glycylcycline antimicrobial with activity against resistant gram-positive organisms. *Clin Ther* 2005;27;12-22.
28. Livermore DM. Tigecycline: what is it, and where should it be used? *J Antimicrob Chemother* 2005;56;611-4.
29. Guay DR. An Update on the Role of Nitrofurans in the Management of Urinary Tract. *Infections Drugs* 2001;61;353-64.
30. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience. *J Antimicrob Chemother* 1998;42;363-71.
31. Kashanian J, Hakimian P, Blute M Jr, Wong J, Khanna H, Wise G, et al. Nitrofurantoin: the return of an old friend in the wake of growing resistance. *BJU Int* 2008;102;1634-7.
32. Yüksel S, Öztürk B, Kavaz A, Özçakar ZB, Acar B, Güriz H, et al. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28;413-6.
33. Andriole VT. The quinolones: past, present, and future. *Clin Infect Dis* 2005;41;113-9.
34. Appelbaum PC, Hunter PA. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16;5-15.
35. Van Bambeke F, Michot JM, Van Eldere J, Tulkens PM. Quinolones in 2005: an update. *Clin Microbiol Infect* 2005;11;256-80.
36. Ulusoy S. 1986'dan 2010'a Kinolonlar. *ANKEM Derg* 2010;24;96-100.
37. Nicolle L. Best pharmacological practice: urinary tract infections. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4;693-704.
38. Masters PA, O'Bryan TA, Zurlo J, Miller DQ, Joshi N. Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited. *Arch Intern Med* 2003;163;402-10.
39. Wisell KT, Kahlmeter G, Giske CG. Trimethoprim and enterococci in urinary tract infections: new perspectives on an old issue. *J Antimicrob Chemother* 2008;62;35-40.
40. Aksu H, Candevir A. Sulfonamidler, Trimetoprim ve Trimetoprim / Sulfametoksazol. 3. Baskı Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre Enfeksiyonlar ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008. p. 368-72.
41. Kwa AL, Tam VH, Falagas ME. Polymyxins: a review of the current status including recent developments. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37;870-83.
42. Molina J, Cordero E, Pachón J. New information about the polymyxin/colistin class of antibiotics. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10;2811-28.