

Akut Komplike Olmayan İdrar Yolu Enfeksiyonunun Birinci Basamaktaki Ampirik Tedavisinde Trimetoprim-Sulfometoksazolün Siprofloksasinle Karşılaştırılması*

*Comparing Trimethoprim-Sulfamethoxazole And Ciprofloxacin
In The Empirical Pharmacotherapy Of Acute Non-Complicated
Urinary Tract Infections In Primary Care*

Mustafa Fevzi DİKİCİ¹, Füsün YARIŞ¹, Ersin YARIŞ²

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Samsun

² Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Trabzon

ÖZET: **Amaç:** Akut komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde kullanılmakta olan trimetoprim-sulfometoksazol (TMP-SM) ile siprofloksasin (SPF)'in birinci basamakta kullanımının karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: 1 Ekim- 21 Aralık 2001 tarihleri arasında Karasu Devlet Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne dizüri gibi idrar yakınmalarıyla başvuran, eşlik eden bir başka hastalığı olmayan, yaşları 15- 78 arasında değişen, santrifüj edilmiş idrarın mikroskopisinde her sahada en az 5 lökosit saptanan 120 hastanın 60'ına randomize biçimde TMP-SM (160/800 mg/gün), 60'ına SPF (500 mg/gün) reçete edildi. Her iki ilaç için, tedavi öncesinde ve sonrasında idrardaki lökosit sayılarının ortalamaları karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların 82'si (%68,3) kadın, 38'i (%31,7) erkekti. TMP-SM kullanılan 60 hastanın 42'si (%70,0) kadın, 18'i (%30,0) erkek, SPF kullanılan 60 hastanın 40'ı (%66,7) kadın, 20'si (%33,3) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 40,1 ± 15,4 (15- 78) idi. TMP-SM ve SPF verilen grupların ortalama yaşları sırasıyla, 39,3 ± 17,2 (15- 78) ve 40,8 ± 13,6 yıl (20- 73) idi. Tüm grup için, tedavi öncesi idrarda lökosit sayısı 11,28 ± 0,36 (6- 20) ve tedaviden sonraki lökosit sayısı 3,37 ± 0,19 (2- 10) olarak saptandı. TMP grubunun tedavi öncesi lökosit ortalaması 11,23 ± 0,54 (6- 20) ve SPF grubunun tedavi öncesi lökosit ortalaması 11,33 ± 0,47 (7- 20) bulundu. TMP grubunun tedavi sonrası lökosit ortalaması 3,30 ± 0,26 (2- 10), SPF grubunun tedavi sonrası lökosit sayısı ortalaması 3,45 ± 0,27 (2- 10) olarak saptandı. Her iki ilaç grubunda ilk ve son lökosit sayıları arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,57 ve p=0,89).

Sonuç: TMP-SM ile SPF'in klinik etkinliği arasında an-

lamlı bir fark saptanmadığından, TMP-SM komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde halen ilk seçenek gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Trimetoprim-sulfometoksazol, siprofloksasin, birinci basamak, ampirik tedavi, akut komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu.

ABSTRACT: **Aim:** To compare trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) with ciprofloxacin for empirical pharmacotherapy of non-complicated urinary tract infection.

Methods: The study was performed in 120 patients with complaints like dysuria of Karasu State Hospital Family Medicine Outpatient Clinic during October 1st –December 21st 2001. The patients without any concomitant disease and 15- 78 years old with 5 white blood cells in the centrifuged urine were random divided into two groups. Sixty patients were prescribed TMP-SMX 160/800mg/day, the others ciprofloxacin 500mg/day. All the patients were re-checked after one week. The white blood cell counts in the urine before and after the therapy were compared.

Results: Eighty-two (68.3%) were female and 38 (31.7%) male. There were 42 (70.0%) female, 18 (30.0%) male cases in TMP-SMX and 40 (66.7%) female, 20 (33.3%) male cases in ciprofloxacin group. For all patients, mean age was 40.1 ± 15.4 (15-78). Mean ages were 39.3 ± 17.2 (15-78) and 40.8 ± 13.6 (20-73) for the TMP-SMX and ciprofloxacin groups, respectively. Urine white blood cells were 11.23 ± 0.54 (6-20) and 3.30±0.26 (2-10) in TMP-SMX, 11.33 ± 0.47 and 3.45 ± 0.27 (2-10) in ciprofloxacin group, before and after the therapy. There was no statistically significant difference in the white blood cell count between the groups before (p=0.57) and after (p=0.89) the therapy.

Conclusion: Because no significant difference in the clinical effectiveness was identified between TMP-SMX and ciprofloxacin in the non-complicated urinary tract infections in the primary care, TMP-SMX still seems first choice.

Key Words: trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin, empirical therapy, primary care, acute non-complicated urinary tract infection.

Yazışma ve ıtkı basım için: Doç. Dr. Füsün Yarış
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı,
Samsun / Tel: 0542-2180109 / Faks: 0362-4576041
(e-posta: fyaris@omu.edu.tr)
Yrd. Doç. Dr. Mustafa Fevzi Dikici
Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği
(e-posta: mdikici@omu.edu.tr)

* Çalışmanın ilk sonuçları 5. Ulusal Aile Hekimliği Kongresi 2002, Adana ve WONCA- Europe 2003, Ljubljana- Slovenia'da bildirilerek sunulmuştur.

GİRİŞ

Akut komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyon (İYE)'leri yılda 7- 8 milyon kişinin birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvurmasına neden olan ve bu hastaların yaklaşık 100.000'inde pyelonefritle sonuçlanarak hastanede yatarak tedavi gerektiren, ciddi oranda işgücü kaybına yol açan önemli bir hastalıktır (1). Bu hastalığın tanısı; idrar yaparken yanma, sık ve az miktarda idrar yapma gibi klinik yakınmaların varlığıyla birlikte, santrifüj edilmiş idrarın mikroskopik incelemesinde her sahada en az 5 lökosit saptanmasına dayanmaktadır (1). Tanı için klinik bulgulara ek olarak her sahada en az 8 lökosit (2) ve 10 lökosit (3) saptanması gerektiğini öne süren rehberler de vardır. İdrarda nitrit ve eritrosit varlığı tanıyı destekleyici bulgu olarak kabul edilmektedir (1, 2, 4). Birinci basamağa yönelik klinik uygulama rehberlerine göre, akut komplikasyonsuz İYE'lerinde tedaviye başlarken idrar kültürünün yeri yoktur (3). Ampirik olarak trimetoprim-sulfometoksazol (TMP-SM) veya fluorokinolon (FK)'larla yedi günlük antibiyoterapi önerilmektedir (1). Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Rehberi'nde ve T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberi'nde birinci seçenek olarak TMP-SM'ün ve ikinci seçenek olarak FK'lardan birisiyle üç günlük tedavinin, yedi günlük tedavi kadar etkili olduğu bildirilmektedir (3, 5).

Bu çalışmanın amacı birinci basamak sağlık kuruluşlarında, sık karşılaşılan bir hasta kitlesini oluşturan akut komplikasyonsuz İYE'lerinin ampirik tedavisinde kullanılmakta olan TMP-SM ile FK grubu bir ilaç olan siprofloksasin (SPF)'in karşılaştırılması, bu konudaki birinci basamak deneyimini paylaşmak ve klinik uygulamaya katkıda bulunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 2001/54 tarih sayılı onayıyla çalışmaya başlandı. Karasu Devlet Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne 1 Ekim- 31 Aralık 2001 tarihleri arasında idrar yaparken yanma, sık idrara gitme gibi idrar yakınmaları ile başvuran, daha önce benzeri bir idrar yakınması ve eşlik eden bir başka hastalığı olmayan, yaşları 15- 78 arasında değişen, çalışmaya katılmayı kabul eden 120 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan aydınlatılmış onam alındı ve kullanılacak iki ilacın da zaten bu hastalığın tedavisi için kullanılmakta olan iki seçenek olduğu anlaşıldı. Çocuklarda SPF kullanılmadığı için, TMP-SM

kullanılan (15- 16 yaşlarındaki 6 olgu dışında) çocuklar çalışmaya alınmadı.

Santrifüj edilmiş idrarın, iki kez yapılan mikroskopik incelemesinde her sahada en az 5 lökosit saptanan hastalar, yaşları birbirine yakın olarak eşleştirilen 60'ar kişilik iki ayrı gruba rastlantısal biçimde ayrılarak, bir gruba 160/800mg/gün TMP-SM, diğer gruba ise 500mg/gün SPF tedavisi başlandı. Her iki ilacın piyasada bulunan en ucuz örnekleri belirlenerek reçetelere yalnızca bu ticari adlarıyla yazıldı. Fizik muayenesinde komplike formları düşündürülen bulguları (ateş, kosto-vertebral açı duyarlılığı gibi) olanlar çalışmaya alınmadı. İdrarda nitrit varlığı destekleyici bulgu olarak değerlendirildi. Birinci basamak bakış açısına uygun bir şekilde tedavi başlangıç ölçütü olarak sadece yakınmalar ve idrar lökosit sayısı kabul edildi. TMP-SM ve SPF dışında başka bir ilaç reçete edilmedi. Hastalara üç günlük tedaviden sonra yakınmaları ortadan kalkarsa ilacı bırakmaları, sürerse yedi güne tamamlayacak biçimde devam etmeleri önerildi.

Hastaların tümü ilaç yan etkileri konusunda bilgilendirildi. Kendilerine yakınmaları artarsa veya ilaç yan etkisinden şüphelendikleri bir durum olursa hemen, böyle bir durum gelişmezse bir hafta sonra yeniden polikliniğe başvurmaları önerildi. Kontrolde yakınma ve idrar bulguları düzelmezse ileri tetkik için Adapazarı Devlet Hastanesi'ne sevk edilebilecekleri bildirildi. Hastalara günde en az iki litre su içmeleri ve tuvalet sonrası temizliğe dikkat etmeleri önerildi. Kontrol tarihinde polikliniğe başvurmayan hastalara telefonla ulaşılarak kontrole gelmeleri hatırlatıldı. Hastaların tümü ilaç tedavilerinin yedinci veya sekizinci gününde kontrole geldi. Kontrolde hastalarda öykü, fizik muayene ve idrar incelemesi yinelenildi.

Çalışma İYE'nin ampirik tedavisinde kullanılan iki ilaç grubunun klinik etkinliğini araştırmak için planlanmış, tedavi öncesi ve sonrası yakınmalar ve bulguları değerlendiren prospektif klinik bir çalışmadır. Her iki ilaç grubu için, tedavi öncesi ve sonrası idrarda lökosit değerlerinin ortalamaları student t-testi kullanılarak karşılaştırıldı, ilaçların etkisi arasında fark olup olmadığı istatistiksel ve klinik anlamlılık açısından değerlendirildi.

BULGULAR

120 hastanın 82'si (%68,3) kadın, 38'i (%31,7) erkekti. Hastaların 60'ına (%50,0) TMP-SM, kalan 60'ına (%50,0) SPF başlandı (Tablo1).

Tablo 1: Hastaların cinsiyetlerinin kullanılan ilaçlara göre dağılımı

Cinsiyet/ İlaç	TMP-SM			Siprofloksasin			Toplam		
	Sayı	Sütun Yüzde	Satır Yüzde	Sayı	Sütun Yüzde	Satır Yüzde	Sayı	Sütun Yüzde	Satır Yüzde
Kadın	42	70,0	51,2	40	66,7	48,8	82	68,3	100,0
Erkek	18	30,0	47,4	20	33,3	52,6	38	31,7	100,0
Toplam	60	100,0	50,0	60	100,0	50,0	120	100,0	100,0

Her iki grupta yer alan hastaların yaş ortalaması $40,1 \pm 15,4$ yıl (15- 78) idi. TMP-SM verilen grubun yaş ortalaması $39,3 \pm 17,2$ yıl (15- 78), SPF verilen grubun $40,8 \pm 13,6$ yıl (20- 73) idi.

Bütün olgular değerlendirildiğinde tedavi öncesi lökosit sayısının ortalamasının $11,28 \pm 0,36$ (6- 20) ve tedavi sonrası lökosit ortalamasının $3,37 \pm 0,19$ (2- 10) olduğu saptandı. SPF grubunun tedavi öncesi lökosit ortalaması $11,33 \pm 0,47$ (7- 20) ve TMP grubunun tedavi öncesi lökosit ortalaması $11,23 \pm 0,54$ (6- 20) bulundu. SPF grubunun tedavi sonrası lökosit sayısı ortalaması $3,45 \pm 0,27$ (2- 10), TMP grubunun tedavi sonrası lökosit ortalaması $3,30 \pm 0,26$ (2- 10) olarak saptandı. Yani tedavi başlangıç ölçütü değerlendirildiğinde, iki farklı gruptan bir ilacın başlandığı hastalar tedaviye başlanırken lökosit ortalamaları açısından birbirinden farklı değildi ($p=0,57$). Aynı şekilde tedaviden sonra da iki grup lökosit sayıları açısından birbirinden farklı değildi ($p=0,89$).

SPF başlanan 60 hastanın 13'ünde (%21,7), TMP-SM başlanan 60 hastanın 11'inde (%18,3) tedavi öncesi idrarın iki kez incelemesinde, idrarda nitrit varlığı saptandı. Antibiyotik tedavisinden sonraki kontrolde hastaların 118'inde nitrit varlığı saptanmadı.

Olguların 24'ünde (%20,0) üçüncü günde, 96'sında (%80,0) yedinci günde yakınmalar ortadan kalkmıştı. Yakınmaları üçüncü günde geçen bu 24 olgu önerildiği gibi ilaçlarını üçüncü günden sonra bırakmıştı. Bu 24 olgunun 13'ü (%54,2) SPF, 11'i (%45,8) TMP-SM kullanmıştı ve bunların 12'sinde lökosit sayısı halen 5'in üzerinde idi.

Toplam 14 (%11,7) hastada tedavi sonrası lökosit sayısı 5'in altına inmemişti. Bunların 8'i TMP-SM, 6'sı SPF kullanmıştı. Tedavi sonrası lökosit sayısı 5'in altına inmeyen 8 TMP-SM olgusunun tümünün, tedaviyi yakınmaları geçtiği için üçüncü günde bırakan olgular olduğu, lökosit sayısı 5'in altına inmeyen 6 SPF olgusundan 4'ünün tedaviyi üçüncü günde bırakmış olan olgular olduğu, toplam 14 olgunun 12'sinin tedaviyi üçüncü günde bırakmış olan olgular olduğu görüldü. Lökosit sayısı 5'in altına inmemiş ve tedaviyi belirtileri düzeldiği için üç

günde bırakmış olan 14 hastaya aynı ilacı yedi güne tamamlamaları önerildi ve dört veya beş gün sonra tekrar kontrole geldiklerinde lökosit sayılarının normal olduğu saptandı. Tedavi sonrası lökosit sayısı 5'in altına inmeyen olgu sayısı çok az olduğu için 3 ve 7 günlük tedavilerin idrar lökosit sayısına etkisi istatistiksel anlamlılık açısından değerlendirilemedi.

SPF başlanan 60 hastanın 38'inde (%63,3), TMP-SM başlanan 60 hastanın 32'sinde (%50,8) tedavi öncesi yapılan fizik muayenede pubis üzerinde duyarlılık saptandı. Hiçbir hastada ateş saptanmamıştı. Yedinci veya sekizinci günde yapılan kontrolde hiçbir hastada fizik muayenede İYE bulgusuna rastlanmadı.

TARTIŞMA

İYE'leri tüm dünyada yılda 150 milyon insanı etkileyecek denli sık görülür ve dolaylı sağlık harcamaları açısından 6 milyar dolarlık bir maliyet yaratır (6). Komplikasyonsuz İYE'leri, erkeklerde kadınlara göre daha az sıklıkta görülmekte, dizüriye erkeklerde çok daha az rastlanmaktadır (7). Çalışma grubumuzdaki hastaların da çoğunun kadın olması bu genel veriyle uyumludur.

Dünyada yürütülen çalışmalar, büyük oranda ampirik olarak tedavi edilen bu enfeksiyona yol açan etkenin büyük oranda Escherichia coli olduğunu ortaya koymuştur. Türkiye'de yürütülen ve ülkenin altı farklı bölgesinde hizmet veren 15 merkezden toplanan idrar örneklerinin analizi sonucunda komplike olmayan İYE'nde %90, komplike İYE'nde %78 oranında etkenin E. Coli olduğu ortaya konulmuştur. Her iki durumdaki temel farklılık, etkenin kendisinden çok yaşanan dirençle ilişkili gibi görünmektedir. Komplike olmayan olgularda SPF için gözlenen %17'lik direnç oranı komplike İYE olgularında %38'e yükselmektedir (8). Çalışmamız ampirik bir çalışma olduğundan direnci tartışmamakla birlikte, her iki ilaç için de belirgin bir klinik etkisizlik saptamadık. TMP-SM komplike olmayan (basit) akut sistit / İYE tedavisinde ilk seçenek olarak tanımlanmaktadır (9,10,11,12). "Infectious Diseases Society of America (IDSA)" kılavuzunda TMP-SM'ün, di-

renç prevalansının %20'nin altında olduğu bölgelerde önerilebileceği, direnç %20'nin üzerindeyse FK'ların tercih edilmesi gerektiği belirtilmektedir (13). TMP-SM direncinin arttığı yönünde de araştırmalar mevcut olup (14), bunun daha çok hastane kaynaklı enfeksiyon etkenlerine yönelik çalışmalar olduğuna ve direncin biraz fazla olarak hesap edildiğine (15) ve aslında birinci basamakta toplumdan kazanılmış idrar yolu enfeksiyonu daha fazla olduğundan TMP-SM direncinin tahminlerin altında (16) olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur. Türkiye'de birinci basamakta yapılmış TMP-SM direncine dair bir çalışmaya ulaşamadık. Katılan merkezler tek tek belirtilmemekle birlikte yazarların isimlerinden anlaşıldığı kadarıyla çoğunun üçüncü basamak sağlık kuruluşu (üniversite hastanesi veya eğitim hastanesi) olduğu anlaşılan 15 merkezden elde edilen veriler, TMP-SM direncinin komplike olmayan olgularda %36, komplike olgularda %42 olduğu yönündedir (8). Aynı çalışmada FK grubundan iki ilaç olan SPF ve ofloksasin için belirlenen direnç oranları komplike olan ve olmayan olgularda sırasıyla %38 ve %17'dir. Söz konusu veriler toplumdan edinilmiş İYE olgularından elde edilmiş olmakla birlikte birinci basamakta tedavi girişimi yapıp yapılmadığı belirli olmayan bu olguların ikinci ve hatta üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına sevk edilmiş olma olasılığı da akılda tutulmalıdır. Bu nedenlerle birinci basamağın genel prevalansını temsil ettiğini düşünmek pek akılcı görünmemektedir.

Bizim çalışmamızda idrar kültürü ve antibiyogram yapılmamış, çalışma klinik veriler temelinde yürütülmüştür. Çalışmamızın klinik sonuçları, her iki antibiyotiğe de birinci basamak sağlık kuruluşunda eşit klinik yanıt alındığını ortaya koymaktadır. SPF'e göre anlamlı bir TM-SMP yanıtı olmadığı gözlenmemesi direnç açısından da birinci basamakta her iki ilaç arasında belirgin bir direnç farklığı olmadığını düşündürmektedir.

Olguların %20'sinde üçüncü günde, %80'inde yedinci günde tüm yakınmaların geçmiş olması, yedinci günde hiçbir hastada fizik muayenede İYE bulgusu saptanmaması, idrarda nitritin çoğunlukla kaybolmuş olması klinik iyileşmeye destek bulgular olup, her iki ilacın da akut komplikasyonsuz İYE'de daha önce tanımlanmış tedavilere uygun şekilde, klinik etkinlik oluşturduğunu düşündürmektedir (1, 2, 3). Genel olarak üç günlük tedavinin en az yedi günlük tedavi kadar etkili olduğu kabul edilmektedir (3). Bizim olgularımızın %80'i antibiyotik (TMP-SM veya SPF) tedavisini yedi gün, %20'si üç gün almıştı. Tedavi süresinin hastaların çok büyük bir kısmında uluslararası ya da ulusal kılavuzlarda belir-

tilen üç günlük tedaviden çok yedi gün olması her iki ilaç arasında bir ayırım ortaya konulamamakla birlikte genel bir direnç sorunu olabileceğini akla getirmektedir. Bu artışı ülkemizdeki genel bir antibiyotik kötü kullanımıyla ilişkilendirmek olanaklıdır (17).

Tedavi süresinden bağımsız olarak, üç ya da yedi günlük tedaviden sonra yakınma ve klinik bulguları düzelmekle birlikte, 14 olguda idrar lökosit sayısı 5'in altına inmedi. Bunların 8'i TMP-SM, 6'sı ise SPF kullanan gruptandı. Yalnızca üç gün TMP-SM kullanan sekiz olgunun tümünün, SPF kullanan altı olgunun dördünün idrardaki lökosit sayılarının azalmadığı saptandı. Belirtilen başarısızlık rakamları olguların çoğunda klinik düzelmelerin üç günlük tedaviyle elde edilememesi ve yedi günlük tedavinin gerekmesine paralel bir bulgu olup aynı biçimde açıklanabilir, ancak bu düşük sayılar nedeniyle, tedavi süresinin etkisinin istatistiksel açıdan değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Elimizdeki verilerle üç günlük tedavi ile yedi günlük tedavinin aynı etkinliği sağladığını söylemek olanaksızdır, ama en azından tedavi süresiyle ilişkili bu etkinlik farkının her iki antibiyotik için de geçerli olduğunu söylemek yanıltıcı olmaz. Tedavi süresinin uzun olması doğal olarak tedavi maliyetinin de yüksek olacağını düşündürmektedir. Ancak İYE tedavisinde böyle bir durum söz konusu olmamaktadır. Çünkü TMP-SM ve SPF içeren piyasadaki müstahzarlar incelendiğinde bunların hiçbirisinin kutu ambalajının üç günlük tedaviye göre planlanmadığı görülecektir (18). Hekim üç günlük tedavi planlasa da hastaya verilecek en küçük ambalaj bile kutuda bir miktar ilaç kalmasına yol açmaktadır. Dahası bu kullanılmayacak tabletler için de para ödenmiş olmaktadır. Yurtdışında İYE tedavisinde üç gün süreyle kullanılacak özel ambalajların bulunduğunu anımsatmak gerekir.

SONUÇ

Birinci basamakta yapılmış olması yönüyle birinci basamak klinik uygulamasına katkı sağlayabileceği düşünülen çalışmamızda, akut komplikasyonsuz İYE'lerinin ampirik tedavisinde TMP-SM ile SPF'in klinik etkinliği arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. TMP-SM, komplike olmayan İYE'lerinin birinci basamak sağlık kuruluşlarındaki tedavisinde klinik rehberlerde (3) yer aldığı haliyle ilk seçenek gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Taylor RB (Editor) Family Medicine Principles& Practice. In: Bailey Jr. BL. Urinary Tract Infections. Springer- Verlag, New York: 1998; 817- 824.
2. Mundy LM, L'Ecuyer PB. Tratment of Infectious Diseases- Genitourinary Infections. In: The Washington Manual of Medical Therapeutics. Lippincott, Philadelphia, 1998: 273- 275.
3. İdrar Yolu Enfeksiyonu (erişkin). TC. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberleri 2003 içinde, 205- 208. TC Sağlık Bakanlığı Yayını, Ankara: 2003.
4. Wilks D, Farrington M, Rubenstein D. Kidney and Urinary Tract Infections. In: The Infectious Disease Manual. Blackwell Science Ltd. Oxford: 1998; 58- 64.
5. Acute Uncomplicated Bacterial Cystitis and Acute Pyelonephritis In Women. In Guidelines From The Infectious Diseases Society of America, 2000.
6. Stamm WE, Norrby RS. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. J Infect Dis 2001; 183 Suppl 1: S1- 4.
7. Rakek RE (Editör). Essentials of Family Practice. In: Bolton KM. Dysuria. W.B. Saunders Company, Philadelphia: 1998; 515- 519.
8. Arslan H, Kurt-Azap Ö, Ergönül Ö, Timurkaynak F. (Urinary Tract Infection Study Group) Risk factors for ciprofloxacin resistance among Escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. J of Antimicrob Chemother 2005; Nov; 56(5): 914- 8. Epub 2005 Sep 20.
9. Rakek RE (Editor) Textbook of Family Practice In: Bicknel LS, McCallum O, Wright LF. Urinary Tract Disorders. 6. basım, WB Saunders, Philadelphia: 2002: 1275- 1313.
10. Kadioğlu M, Yarış F, Yarış E ve ark. Birinci basamakta sık görülen enfeksiyonlarda akılcı farmakolojik yaklaşım. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2003; 12 (1): 23- 25.
11. Yarış F. Birinci Basamak Hekimliğinde Akılcı İlaç Kullanımı. Türkiye'de Aile Hekimliği Dergisi 2006; 2: 58- 60.
12. Gönen İ, Akçam FZ, Yaylı G. Kadınlarda Sık Görülen Üriner Enfeksiyonlara Yaklaşım. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2004; 13 (4): 128- 130.
13. Al Sweih N, Jamal W, Rotimi VO. Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens isolated from hospital and community patients with urinary tract infections in two large hospitals in Kuwait. Med Princ Pract. 2005 Nov-Dec;14(6): 401- 7.
14. Warren JV, Abrutyn E, Hebel R et al. Guidelines for the treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Clin Infect Dis 1999; 29: 745-748.
15. Miller LG, Tang AW. Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance. Mayo Clin Proc. 2004 Aug; 79(8):1048-53; quiz 1053-4.
16. McNulty CA, Richards J, Livermore DM et al. Clinical relevance of laboratory-reported antibiotic resistance in acute uncomplicated urinary tract infection in primary care. J Antimicrob Chemother 2006 Nov; 58 (5):1000-8.
17. Canbaz S, Peşken Y, Sunter AT et al. Antibiotic prescribing and urinary tract infection. Int J Antimicrob Agents 2002; 20: 407-11.
18. Kayaalp O. Türkiye İlaç Kılavuzu 4- 2005 formleri. Turgut Yayıncılık, İstanbul, 2005.