

Böbrek taşı olan ve olmayan hastaların idrar kültürlerinde üreyen etkenler ve antibiyotik duyarlılıkları

The comparison of the antibiotic sensitivity results and proliferation of factors in urine cultures of patient groups with and without kidney stones

Mehmet Balasar¹, Abdülkadir Kandemir¹, Metin Doğan², Mahmud Zahid Ünlü¹, Mehmet Mesut Pişkin¹,

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Üroloji ABD. Konya, TÜRKİYE

² Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD. Konya, TÜRKİYE

Özet

Amaç: Bu çalışmada, üroloji polikliniğine idrar yolu infeksiyon semptomları ile başvuran, görüntüleme tetkiklerinde böbrek taşı tespit edilen ve edilmeyen hasta gruplarının idrar kültürlerinde üreyen etken ve antibiyogram duyarlılık sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Kasım 2010 - Haziran 2013 tarihleri arasında üroloji polikliniğine idrar yolu infeksiyon semptomları ile başvuran 15-50 yaş arası hastalardan alınan idrar örnekleri Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarında mikrobiyolojik açıdan değerlendirildi. Laboratuvar bilgi sistemi veritabanından tarama yapılarak idrar kültürlerinde 10⁵ koloni üzerinde bakteri üremesi olan hastaların idrar örnekleri çalışmaya dâhil edildi. Hastalar böbrek taşı olan (Grup I) ve olmayan (Grup II) olarak 2 gruba ayrıldı. Mikroorganizmaların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları tam otomatik cihaz ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 2882 hastanın idrar kültür sonuçları dâhil edildi. İdrar kültürlerinin 441 (%15.3)'inde 10⁵ koloni üzerinde bakteri üremesi tespit edildi. Bunların 119 (%27)'u Grup I, 322 (%73)'si Grup II'ye ait sonuçlar idi. Grup I'deki hastalarda *Acinetobacter spp.* ve *Enterobacter spp.*, Grup II'deki hastalarda *E. coli* ve *Klebsiella spp.* mikroorganizmalar daha yüksek oranda izole edilmiş olup istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. *Enterokok* türü mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık oranlarının karşılaştırılmasında ise Grup I hastalarda, direnç oranlarındaki yükseklik siprofloksasin ve gentamisin için istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. *Enterobacteriaceae* türü mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık oranlarındaki farklılık istatistik

Abstract

Objective: We aim to compare the antibiogram sensitivity results and the isolated bacteria in urine cultures of patients who applied to our clinic with symptoms of urinary tract infection and imaging surveys detected kidney stones or no kidney stones.

Material and Methods: Urine samples gathered from patients between the age of 15 and 50 who visited our urology polyclinic with symptoms of urinary tract infection between November 2010 and June 2013. Microbiological aspects of these samples were evaluated in the Central Microbiology Lab. Urine samples that isolated bacteria which more than 10⁵ colonies in performed urine culture of patients with scanning the database of laboratory information system were included in the study. Patients were separated into two groups: those with kidney stones (Group I) and those without kidney stones (Group II). Identification of the microorganisms and their sensitivity to antibiotics were measured with fully automatic (VITEK[®]2, Biomerieux, France) device.

Results: Urine culture results of 2882 patients were analyzed retrospectively. The samples of 441 (15.3%) patients demonstrated a proliferation of bacteria colonies above 10⁵. 119 patients (27%) had kidney stones (Group I) and 322 (73%) patients did not (Group II). Among the patients with kidney stones, some microorganisms were isolated in a higher percentage (Table I) and the high ratios of *Acinetobacter spp.* and *Enterobacter spp.* isolations were statistically significant (p<0.01). Among the patients without kidney stones, certain microorganisms were isolated in

Geliş tarihi (Submitted): 06.01.2015
Kabul tarihi (Accepted): 26.05.2015

Yazışma / Correspondence

Mehmet Balasar
Adres: Necmettin Erbakan
Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
Üroloji ABD. 42080
Akyokuş Konya/ TÜRKİYE
Tel. 0532 517 46 13
Fax. 0332 223 61 81
E-mail: drbalasar@gmail.com

olarak anlamlı bulunmamıştır. İzole edilen diğer mikroorganizmaların sayısı yeterli olmadığından antibiyotik duyarlılık oranları karşılaştırılmamıştır.

Sonuç: *Acinetobacter* gibi dirençli infeksiyon etkeni mikroorganizmaların böbrek taşı olan hastalarda daha yüksek oranda izole edildiği gözlenmiş olup, tedavi öncesinde ve tamamlanmasından sonra mikroorganizmaların tespit edilmesi ve duyarlılık testlerinin değerlendirilmesi için idrar kültürleri yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: böbrek taşı, idrar kültürü, antibiyotik duyarlılıkları

higher ratios (Table I) and high ratios of *E. coli*. And *Klebsiella spp.* isolations were statistically significant ($p<0.01$). The variations in the antibiotic sensitivities of *Enterobacteriaceae* microorganisms was not statistically significant. In the comparison of antibiotic sensitivity ratios of *Enterococcus* type bacteria, the high ratios of resistance was found statistically significant for ciprofloxacin and gentamicin in patients with kidney stones ($p<0.01$). The other isolated microorganisms were not in sufficient numbers and thus, their ratios of sensitivity to antibiotics were not compared.

Conclusion: In this study, it is observed that certain microorganisms such as *Acinetobacter* that lead to antibiotic-resistant infections were isolated in higher percentages in patients with kidney stones. Also, urine cultures need to be produced in order to detect the microorganisms and evaluate the sensitivity tests before and after the completion of antimicrobial treatment.

Key Words: kidney stones, urine culture, sensitivity to antibiotics

Giriş

İdrar yolları infeksiyonu (İYİ), idrarda bakterilerin asemptomatik varlığından sepsise kadar ilerleyebilen klinik durumlar için kullanılan bir terim olup genellikle bakteriüri ve piyürinin eşlik ettiği ürotelyumun enflamatuvar bir yanıtıdır (1). Genellikle idrar yaparken yanma, sık idrara çıkma, kötü kokulu idrar yapma, ateş, titreme, karın ve böğür ağrısı gibi şikâyetler ile kendini gösteren, toplumda en sık görülen bakteriyel infeksiyonlardır. Günümüzde dünyanın hemen her bölgesinde teşhis anında ilk olarak ampirik tedavi tercih edilmektedir. Ancak ampirik tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı gittikçe artan bir direnç ve gelişen bu direnç ile tedavi başarısızlıklarında ki artış İYİ'ni önemli bir sağlık problemi haline getirmektedir (2). Tanısında idrar kültürü altın standarttır ve belli aralıklarla yapılacak çalışmalar ile İYİ etkenleri ile bu etkenlerin antibiyogram duyarlılık oranlarının gösterilmesi, ampirik tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde çok önem taşımaktadır.

Bu araştırmada üroloji polikliniğine başvuran, görüntüleme tetkiklerinde böbrek taşı tespit edilen ve edilme-yen hasta gruplarının idrar kültürlerinde üreyen etken ve antibiyogram duyarlılık sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

İYİ şikâyetleri ile Kasım 2010-Haziran 2013 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Üroloji polikliniğine başvuran 15-50 yaş arası hastalardan orta akım idrarı şeklinde idrar örnekleri

alındı. Alınan örnekler Kanlı agar ve Eosin Metilen Blue (EMB) agar üzerine öze ile çizgi ekimi yapılarak 37 °C'de inkübe edildi. Sonuçlar Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarında mikrobiyolojik açıdan değerlendirildi. Mikroorganizmaların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları tam otomatik (VITEK®2, Biomerieux, France) cihaz ile yapıldı. Laboratuvar bilgi sistemi veritabanından tarama yapılarak idrar kültürlerinde 10⁵ koloni üzerinde bakteri üremesi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar böbrek taşı olan (Grup I) ve olmayan (Grup II) olarak 2 gruba ayrıldı.

Diabetes Mellitus, gebelik, böbrek yetmezliği, nörojen mesane, vezikoüreteral reflü, üriner diversiyonu olanlar ile üretral sonda, JJ stent, nefrostomi kateteri olan hastalar bulundukları durumun infeksiyona yatkınlık oluşturabileceği düşünüldüğünden çalışma dışı bırakıldı.

Üreyen mikroorganizmaların oranı taşı ve taşsız hasta gruplarına göre karşılaştırıldı ve iki yüzde arasındaki farkın kontrolü istatistikî olarak değerlendirildi.

Bulgular

Toplam 2882 hastanın idrar kültür sonuçları geriye dönük olarak incelendi. İdrarında 10⁵ koloni üzerinde bakteri üremesi tespit edilen 441 (%15.3) hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 119 (%27) hastada böbrek taşı mevcut iken (Grup I), 322 (%73) hastada böbrek taşı mevcut değildi (Grup II). Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 49 olup, %51.2'si bayan %48.8'i erkek idi.

Grup I hastalarda bazı mikroorganizmalar daha yük-

sek oranda izole edilmiş olup *Acinetobacter spp.* ve *Enterobacter spp.* izolasyon oranlarının yüksekliği istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Grup II hastalarda da bazı mikroorganizmalar daha yüksek oranda izole edilmiş olup *E. coli.* ve *Klebsiella spp.* izolasyon oranlarının yüksekliği istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). (Tablo 1)

Taşı olan ve olmayan hastaların idrar örneklerinde üretilen *Enterobacteriaceae* türü mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık oranlarının karşılaştırılması Tablo II'de, enterokok türü mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık oranlarının karşılaştırılması Tablo III'de gösterilmiştir. Grup I ve Grup II'de *Enterobacteriaceae* türü mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık oranlarındaki istatistikî farklılık bulunmazken, Enterokok türünde direnç oranlarındaki farklılık siprofloksasin ve gentamisin için istatistikî olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). İzole edilen diğer mikroorganizmaların sayısı yeterli olmadığından antibiyotik duyarlılık oranları karşılaştırılmamıştır.

Tartışma

İYİ erişkin hastaların üroloğa başvurma nedenleri arasında en yaygın görülen patoloji olup klinik belirtiler, laboratuvar veriler ve mikrobiyolojik bulgulara göre sınıflandırılır (3). Pratikte komplike İYİ, komplike olmayan İYİ ve sepsis olarak sınıflara ayrılmıştır (4).

Komplike İYİ, genitoüriner sistemin yapısal veya fonksiyonel bir bozukluğuna ya da konağın savunma mekanizmasını bozacak altta yatan bir hastalığa bağlı olarak gelişir (5). Heterojen bir hasta grubunda ortaya çıkabilir. Hem toplumda edinilmiş hem de hastanede edinilmiş hastalar da, etken mikroorganizmalar çeşitlilik gösterme eğilimindedirler. Semptomatik komplike İYİ'nün ampirik tedavisinde olası etkenler ve antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesinin gerekliliği yanı sıra, altta yatan ürolojik anormallığın şiddet yönünden değerlendirilmesi de gereklidir.

Dünyanın pek çok yerinde ayaktan ve komplike olmamış hastalarda, İYİ'da en sıklıkla izole edilen mikroorganizma *E. coli* olmuştur. Mc Carty' nin çalışmasında izole edilen *E. coli* oranı %81 iken (6), Hooton' un çalışmasında bu oran %85 olarak bildirilmiştir (7). Fekal flora ve vajinal kolonizasyonu nedeniyle *E. coli*' nin ilk sırada saptanması beklenen bir sonuçtur.

Komplike İYİ'da ise bakteriyel etken geniş bir spektrumda olabilir. *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia* türleri ve enterokoklar, kültürlerde saptanan alışılmış suşlardır. Enterobacteriaceae türleri hakim durumda (%60–70) olup (8) *E. coli* ve enterokok enfeksiyonu sıklığı azalırken *Proteus* türleri ve *Pseudomonas* türleri daha büyük oranda tespit edilmiştir (9). Dahası bu hastalarda antimikrobiyallere karşı direnç prevalansı daha yüksektir ve altta yatan anormallik düzeltilmezse tedavi başarısızlığı daha da yüksek oranlara ulaşır.

Çalışmamızda komplike olmayan İYİ olan Grup II hastalarda etken olarak sırasıyla *E. coli* %63.6, *Enterococcus spp.* %9.6, *Klebsiella spp.* %9, *Pseudomonas spp.* %5, koagülaz negatif stafilokok (KNS) %5, *Enterobacter spp.* %4.4, *Proteus spp.* %2.5, *Streptococcus spp.* %0.6, *Acinetobacter spp.* %0.3 tespit edilirken komplike İYİ olan Grup I hastalarda etken olarak sırasıyla *E. coli* %47.1, *Enterococcus spp.* %14.3, *Enterobacter spp.* %8.4, *Klebsiella spp.* %7.6, *Pseudomonas spp.* %6.7, *Proteus spp.* %6.7, KNS %5, *Acinetobacter spp.* %3.4, *Streptococcus spp.* %0.8 tespit edildi. Grup II hastalarda *Proteus* ve *Pseudomonas* türlerinin görülme yüzdesi %6.7 olarak eşit oranda olduğu izlendi (Tablo 1). Her iki grup karşılaştırıldığında komplike olmayan İYİ olan hastalarda *E. coli.* ve *Klebsiella spp.* izolasyon oranlarının yüksekliği istatistiki olarak anlamlı iken ($p<0.01$), komplike İYİ olan hastalarda ise *Acinetobacter spp.* ve *Enterobacter spp.* izolasyon oranlarının yüksekliği istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).

Staghorn taş hastalığı bulunan hastaların %88'inde, tanı anında bir İYİ'nu olduğu ve bu hastaların %82'sinin üreaz üreten mikroorganizmalar tarafından enfekte edildiği tespit edilmiştir. Özellikle üreaz üreten mikroorganizmalardan *Proteus*, *Providencia*, *Morganella* türleri ve *Corynebacterium urealyticum* ve bir dereceye kadar üreaz üreten *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia* ve stafilokoklar bu organizmalar içerisinde yer almaktadır (10). KNS'lerin ve D grubundan olmayan streptokokların patojenik potansiyeli tartışmalı olup (11), stafilokoklar komplike olmuş İYİ'lerinde etken olarak sadece %0–11 arasında bildirilmiştir (12). Çalışmamızda KNS %5, *Streptococcus spp.* %0.8 olarak tespit edilirken *Providencia*, *Morganella* türleri ve *Corynebacterium urealyticum* türlerine hiç rastlanılmamıştır.

Belirli bir antibiyotığın sık ve özellikle de tekrarlayan

Tablo I: Grup I ve Grup II hastaların idrar örneklerinde üretilen mikroorganizma oranlarının karşılaştırılması.

Mikroorganizma türü	Grup I: Böbrek Taşı Olan Hasta		Grup II: Böbrek Taşı Olmayan Hasta	
	İzole edilen mikroorganizma (n)	İzole edilen mikroorganizma (%)	İzole edilen mikroorganizma (n)	İzole edilen mikroorganizma (%)
<i>Acinetobacter spp.</i>	4	3.4	1	0.3
<i>Pseudomonas spp.</i>	8	6.7	16	5
<i>Proteus spp.</i>	8	6.7	8	2.5
<i>E. coli</i>	56	47.1	205	63.6
<i>Enterobacter spp.</i>	10	8.4	14	4.4
<i>Klebsiella spp.</i>	9	7.6	29	9
KNS	6	5	16	5
<i>Enterococcus spp.</i>	17	14.3	31	9.6
<i>Streptococcus spp.</i>	1	0.8	2	0.6
Toplam	119	100	322	100

Tablo II: Grup I ve Grup II hastaların idrar örneklerinde üretilen *Enterobacteriaceae* türü mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık oranlarının karşılaştırılması.

Antibiyotik Adı	Böbrek Taşı Olan Hasta (n: 83)		Böbrek Taşı Olmayan Hasta (n: 256)	
	Duyarlı suş (n)	Duyarlı suş (%)	Duyarlı suş (n)	Duyarlı suş (%)
İmipenem	81	97.6	256	100
Meropenem	83	100	256	100
Amikasin	71	85.5	238	93
Aztreonam	51	61.5	167	65.2
Siprofloksasin	38	45.8	136	53.1
Tetrasiklin	32	38.5	112	43.7
TMP-SM	37	44.5	126	49.2
Nitrofurantoin	54	65.1	187	73.1
Piperasilin Tazobaktam	71	85.5	230	89.8
Tigesiklin	83	100	235	91.8
Seftriakson	42	50.6	141	55.1
Amoksisilin- Klavulanik asit	-	-	133	51.9
Gentamisin	-	-	170	66.4
Toplam	83		256	

Tablo III: Grup I ve Grup II hastaların idrar örneklerinde üretilen enterokok türü mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık oranlarının karşılaştırılması.

Antibiyotik Adı	Böbrek Taşı Olan Hasta		Böbrek Taşı Olmayan Hasta	
	Duyarlı suş (n)	Duyarlı suş (%)	Duyarlı suş (n)	Duyarlı suş (%)
Siprofloksasin	8	47.1	0	0
Gentamisin	12	70.6	11	35.5
Linezolid	17	100	30	96.8
Pen-G	3	17.7	5	16.1
Rifamisin	8	47.7	14	45.7
Teikoplanin	17	100	30	96.8
Vankomisin	17	100	30	96.8
TMP-SM	0	0	0	0
Tetrasiklin	6	35.7	8	25.8
Toplam	17		31	

enfeksiyon olasılığının yüksek olduğu komplike İYİ'lu hastalarda ampirik olarak kullanımı, sonraki enfeksiyonlarda dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Günümüzde çoklu ilaca dirençli bakteriyel izolatlar gittikçe artan ciddi bir problem haline gelmiştir. Bu nedenle, tedaviye başlamadan önce, kültür için idrar örneği alınmalı ve üreyen etken ve antibiyogram duyarlılık sonuçlarına göre, antibiyotik ajanın seçimi yeniden değerlendirilmelidir (13).

Eğer ampirik tedaviye başlanacaksa, kültür antibiyogramlarda en fazla üreyen etken olan *E.coli* esas alınarak, böbrek yoluyla atılan florokinolonlar önerilir. Çünkü bunlar, beklenen patojenlerin çoğunu kapsayan geniş bir antimikrobiyal aktivite spektrumuna sahiptir ve hem idrarda hem de ürogenital dokularda yüksek konsantrasyon düzeylerine ulaşır. Florokinolonlar hem oral yolla hem de parenteral olarak kullanılabilir. Ancak son yıllarda ülkemizde ve dünyada üropatojen *E.coli* suşlarında İYİ tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılıklarında azalma görülmektedir. Direnç nedeniyle tedavi yetersizliği ve ampirik tedavinin değiştirilmesi ihtiyacı, reçete maliyetlerinde artış, hastanede kalma süresinde uzama, sosyal maliyet, morbidite ve mortalitede artışa yol açmaktadır (14).

Komplike İYİ'da antibiyotik duyarlılığı ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada *E.coli* için ampisiline karşı direnç oranı %37, siprofloksasine karşı %4 ve trimetoprim-sülfametaksazole (TMP-SM) karşı ise %23 olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada Psödomonasa karşı siprofloksasin direnci %29 iken, Enterekoka karşı vankomisin direnci %7 olarak tespit edilmiştir. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz direnci ise *E.kolide* %4, *Klebsiella'da* ise %19 olarak bulunmuştur (15). Çalışmamızda ise *Enterobacteriaceae* türü mikroorganizmalarda %44.2 ve *Enterokok* türü mikroorganizmalarda %42.9 oranlarında siprofloksasine karşı antibiyotik direnç tespit ettik. Yine *Enterobacteriaceae* türü mikroorganizmalarda TMP-SM direnç oranı %45.5 gibi yüksek oranda idi (Tablo II-III).

Komplike İYİ'da tedavi seçenekleri aminopenisilin + β -laktam inhibitörü, 2. kuşak veya 3. kuşaktan bir sefalosporin ya da bir aminoglikozid antimikrobiyallardır. Yeni oral kullanılan karbapenemlerden ertapenemin, seftriakson kadar etkili olduğu prospektif randomize bir çalışmada gösterilmiştir (16). Çalışmamıza baktığımızda

Enterobacteriaceae türü mikroorganizmaların antibiyogram duyarlılık sonuçlarında %49.4 seftriakson, %14.5 Amikasin direnci tespit edilirken, enterokok türü mikroorganizmalarda %29.4 Gentamisin direnci tespit edilmiştir (Tablo II-III).

Fosfomisin trometamol, yalnızca komplike olmamış sistitin tek doz tedavisi için ruhsat almış bir antimikrobiyal ajandır (17). Birer aminopenisilin olan ampisilin ya da amoksisilin *E. coli*'ye karşı artık yeteri kadar etkili değildir. İlk tedavinin başarısız olması durumunda ya da mikrobiyolojik sonuçlar henüz elde edilmemişse veya klinik olarak ağır enfeksiyon nedeniyle ilk tedavi uygulanıyorsa, *Pseudomonas* türlerine karşı da etkili olan daha geniş spektrumlu bir antibiyotik, örneğin bir florokinolon (ilk terapi olarak kullanılmamışsa), bir asilaminopenisilin (piperasilin) + β -laktam inhibitörü, 3. kuşak bir sefalosporin ya da bir karbapenem ile tedaviye geçilmeli, en sonunda da bir aminoglikozidle kombinasyon uygulanmalıdır.

Sonuç

Komplike İYİ'ların da dirençli mikroorganizmaların daha sık etken olma gerçeği nedeniyle, antimikrobiyal tedavinin öncesinde ve tamamlanmasından sonra, mikroorganizmaların tespit edilmesi ve duyarlılık testlerinin değerlendirilmesi için idrar kültürleri yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Lane DR, Takhar SS. Diagnosis and management of urinary tract infection and pyelonephritis. Emerg Med Clin North Am 2011;29:539-52.
2. Balasar M, Doğan M, Kandemir A, ve ark. İdrar Kültürlerinde, Enfeksiyon Etkenleri ve Antibiyotik Direnç Oranları. Selçuk Tıp Derg 2014;30: 54-57.
3. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med 2002 ;113:5S-13S.
4. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997;11:551-81.
5. Nicolle LE, AMMI Canada Guidelines Committee. Complicated urinary tract infection in adults. Can J Infect Dis Med Microbiol 2005;16:349-60.
6. McCarty MS, Richard G, Huck W, et. all. A randomized trial of short - course, ciprofloxacin, ofloxacin or trimethoprim sulfamethoxazole for the treatment of acute urinary tract infection in women. Am. J. Med 1999;106:292- 299.
7. Hooton MT, Winter C, Stamm EW. Randomized compara-

- tive trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. JAMA 1995; 273: 41-45.
8. Cox CE, Holloway WJ, Geckler RW. A multicenter comparative study of meropenem and imipenem/cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections in hospitalized patients. Clin Infect Dis 1995;1:86-92.
 9. Dobardzic AM, Dobardzic R. Epidemiological features of complicated UTI in a district hospital of Kuwait. Eur J Epidemiol 1997;13:465-470.
 10. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev 1993;6:428-442.
 11. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med 1993; 329:1328-1334.
 12. Reid G. Biofilms in infectious disease and on medical devices. Int J Antimicrob Agents 1999; 11:223- 226.
 13. Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. Drugs 1997;53:583-592.
 14. Goettsch W, Van Plet W, Nagelkerke N, et al. Increasing resistance to flouroquinolones in Escherichia coli from urinary tract infections in the Netherlands. J Antimicrob Chemother 2000; 46:223-8.
 15. Wagenlehner FME, Weidner W, Naber KG. Antibiotics in urology new essentials. Urol Clin North Am 2008;35:69-79.
 16. Wells WG, Woods GL, Jiang Q, Gesser RM. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by an appropriate oral therapy. J Antimicrob Chemother 2004;53:67-74.
 17. Lerner SA, Price S, Kulkarni S. Microbiological studies of fosfomycin trometamol against urinary isolates in vitro. In: *New trends in urinary tract infections*. Basel: Williams N, ed. Karger; 1988, pp. 121-129.