



# Sepsiste Antimikrobiyal Tedavi

Pınar ZARAKOLU\*, Murat AKOVA\*

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA

## *Antimicrobial Treatment in Sepsis*

**Key Words:** Antimicrobial, Treatment, Sepsis.

**Anahtar Kelimeler:** Antimikrobiyal, Tedavi, Sepsis.

Sepsis, tedavisi güç ve mortalitesi yüksek sorunların başında yer almaktadır. Yakın zamanlarda yapılan bir epidemiyolojik çalışmada 1979 yılından 2000 yılına kadar sepsis insidansının yıllık %8.7 oranında artış gösterdiği saptanmıştır<sup>[1]</sup>. 1979 yılında 100.000 nüfus başına 82.7 olgu olan sepsis insidansı, 2000 yılında 240.4'e (toplam 660.000 olgu) ulaşmıştır. 2000 yılındaki veriler, sepsis nedenleri içinde en sık gram-pozitif bakterilere rastlandığını (%52.1) ve bu bakterileri sırasıyla gram-negatif bakteriler (%37.6), polimikrobiyal etkenler (%4.7), funguslar (%4.6) ve anaeroplardan (%1.0) izlediğini işaret etmektedir. Buna göre fungal infeksiyonların sıklığı tarama döneminin başına kıyasla %207 oranında artmış olarak saptanmıştır. Günümüzde sepsis, yoğun bakım ünitelerindeki en sık ölüm nedenidir. Amerika Birle-

şik Devletleri (ABD)'nde her yıl yaklaşık 100.000 kişinin yaşamını sepsis ve komplikasyonları nedeniyle yitirdiği tahmin edilmektedir. Sepsis ve septik şoka bağlı mortalite %30-70 arasında bildirilmektedir. Sepsis tanısı konan hastaların sadece %45'inde bakteremi vardır. Şok geliştikten sonra bakteremi olsun veya olmasın mortalite artmaktadır<sup>[2,3]</sup>.

Sepsis ve septik şok patogenezi hakkındaki bilgilerimizin artması, bu olaylar dizisini durdurabilmek için başlıca üç noktada girişimde bulunmak gerektiğini ortaya koymuştur:

1. Antibiyotik tedavisi ve cerrahi drenajla mikroorganizmaların ortadan kaldırılması,
2. Kardiyovasküler ve metabolik değişikliklerin monitörizasyonu ve farmakolojik tedavisi,
3. Sepsis mediatörlerinin inhibisyonu.

**Yazışma Adresi:** Prof. Dr. Murat AKOVA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 11.08.2003

Makalenin Kabul Tarihi: 18.08.2003

Antibiyotikler çoğu kez etken mikroorganizma belirleninceye kadar geçen sürede ampirik olarak verilir. Sepsis belirti ve bulguları ortaya çıktıktan sonra ilk altı saat prognoz açısından son derece önemlidir. Gram-negatif bakterilerle gelişen sepsiste altta yatan hastalık ne olursa olsun uygun antibiyotik tedavisi ile şok insidansının yarı yarıya azaldığı bilinmektedir<sup>[4]</sup>.

Ampirik tedavi, rastgele tedavi anlamına gelmemektedir. Ampirik antibiyotik tedavisinde; daha geniş spektrumun daha iyi olduğu, cevapsızlığın etkenin dirençli olduğu anlamına geldiği, daha fazla hastalığın daha fazla ilaç gerektirdiği gibi yanlış inanışlar oldukça yaygındır. Akılcı antibiyotik kullanım ilkeleri, ampirik tedavinin doğru planlanmasında son derece önemlidir. Bu durumda belli klinik tablolarda olası etken mikroorganizmanın bilinmesi antibiyotik seçiminde son derece önemlidir

(Tablo 1). Antibiyotik tedavisinin planlanmasında bazı faktörler yol göstericidir.

### 1. İnfeksiyonun Olası Yeri ve Kaynağı

İnfeksiyonun yeri ve kaynağının belirlenmesi hem etken mikroorganizma(lar) hem de seçilecek antibiyotiğin kimyasal ve farmakokinetik özellikleri yönünden önemlidir. Örneğin; hastanede yatan ve uzun süredir üretral kateteri bulunan bir hastada sepsis geliştiğinde gram-negatif enterik basiller akla gelmelidir. Kalıcı santral venöz kateteri olan bir hastada ise sepsis ilk planda *Staphylococcus aureus* veya koagülaz-negatif stafilokoklara bağlı olacaktır. Öte yandan, kolon cerrahisi sonrası ateşi çıkan, sepsis belirti ve bulguları saptanan hastada antibiyotik tedavisi hem gram-negatif enterik basilleri hem de anaeroplara kapsamlı, kolleksiyon yönünden hasta incelenmeli, apse saptanırsa hemen boşaltılmalıdır. Uzun süredir hastanede yatan, geniş spektrumlu anti-

**Tablo 1. Sepsiste sık rastlanan olası etken mikroorganizmalar.**

Konağın durumu	Olası patojen
Normal konak	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Yenidoğan	Grup B <i>Streptococcus</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Yaşlılık	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , Enterobacteriaceae, <i>Listeria monocytogenes</i>
Üriner sistem anomalisi	<i>Escherichia coli</i> , Enterobacteriaceae
Alkolizm	<i>Klebsiella</i> spp., <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Siroz	Gram-negatif çomaklar, <i>Vibrio</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Salmonella</i>
Aspleni	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i>
Diyabet	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., mukormikozis
Hipogammaglobulinemi	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Escherichia coli</i>
Yanık	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , hastane infeksiyonu etkeni gram-negatif bakteriler
Kistik fibrozis	Çoğul dirençli <i>Pseudomonas</i> spp. ve <i>Burkholderia</i> spp.
AIDS	<i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Pseudomonas</i> spp. (pnömoni etkeni), <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> kompleks
Solid organ transplantasyonu	Gram-negatif bakteriler, sitomegalovirüs
İntravasküler enstrümantasyon	<i>Staphylococcus aureus</i> , koagülaz-negatif stafilokoklar
Kronik steroid kullanımı	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Postoperatif dönem	<i>Staphylococcus aureus</i> , Enterobacteriaceae, hastane infeksiyonu etkeni gram-negatif bakteriler

biyotik tedavisi alan bir hastada ek olarak *Candida* cinsi mantarların sepsis nedeni olabileceği hatırlanmalıdır. Yoğun bakımda yatan, profilaktik olarak H<sub>2</sub> reseptör antagonisti ilaçlar verilen, entübe edilmiş bir hastada gelişen pnömoni ve sepsis tablosunda etken mikroorganizmalar hastane florasından kaynaklanan ve hastanın üst gastrointestinal sisteminde kolonize olan gram-negatif bakteriler olacaktır. Kullanılacak antibiyotiklerin farmakokinetik özellikleri infeksiyon bölgesinde yeterli ve etkin konsantrasyona ulaşmaya uygun olmalıdır. Örneğin; biliyer kökenli sepsis olgularında safra ile atılımı yüksek oranlarda gerçekleştiğinden, bir üçüncü kuşak sefalosporin olan seftriakson uygun bir seçimdir. Ancak aynı hastada tablo biliyer obstrüksiyon sonucu geliştirse, seftriakson bu defa esas olarak renal yolla atılmaya başlayacağından tedavide uygun bir seçim olmayacaktır. Benzer şekilde gram-negatif pnömonisi ve sepsisi olan bir hastada etken bakteri in vitro olarak duyarlı gözükse bile akciğerlere geçişi iyi olmayan bir aminoglikozid grubu antibiyotik infeksiyon odağını ortadan kaldırmayacak, ancak hastadaki bakteriyemiye etkili olabilecektir. Aminoglikozidlerin beyin omurilik sıvısına geçişlerinin yetersiz olmasından ötürü, sepsis ve eşlik eden bir menenjit tablosunda parenteral kullanımlarına ek olarak mutlaka intratekal yolla da verilmeleri gereklidir<sup>[5]</sup>.

## 2. Olası İnfeksiyon Etkenleri ve Duyarlılıkları

Olası etkenin saptanması yeterli değildir, duyarlılık paterni de dikkate alınmalıdır. Stafilokokal sepsis düşünülüyorsa ve o merkezde metisiline direnç önemli bir sorunsu ilk seçilecek antibiyotik glikopeptid bir antibiyotik (vankomisin veya teikoplanin) olmalıdır. Yeni bir oksazolidinon türevi olan linezolidin de bu endikasyonda kullanılabilirliğine dair yeni bilgiler mevcuttur<sup>[6]</sup>. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz taşıyan gram-negatif bakterilere sık rastlanan bir hastanede geniş spektrumlu penisilinler veya üçüncü kuşak sefalosporinler ampirik tedavide uygun bir seçenek değildir, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu antibiyotikler veya karbapenem türevleri seçilmelidir<sup>[7]</sup>.

## 3. İnfeksiyonun Geliştiği Yer

Sepsisin geliştiği yer, sepsise neden olan mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıklarını

belirleme açısından önemlidir. Hastane dışında gelişen stafilokokal bakteriyemi ve sepsiste etkenin büyük olasılıkla metisiline duyarlı bir bakteri olması söz konusu iken, aynı durum hastane içinde geliştiğinde bakterinin metisiline dirençli olma olasılığı çok daha yüksek olacaktır. Benzer şekilde prostat hipertrofisi olan yaşlı bir hastada gelişen üriner sepsiste pek çok antibiyotiğe duyarlı *Escherichia coli*'nin etken olması ihtimali yüksekken, uzun süredir hastanede yatan üriner kateteri olan bir hastada gelişen sepsiste çoklu dirençli bir enterik gram-negatif bakterinin etken olarak gösterilmesi ve başlangıçtaki ampirik tedavinin bu ihtimal göz önüne alınarak planlanması söz konusudur<sup>[8]</sup>. Hastanelerde antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması hastane mikroçevresinde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Bu sayede mikrofloradaki duyarlı bakteriler ortadan kaldırılırken, dirençli suşlar seleksiyona uğramaktadır. Hastane mikroflorasındaki bu değişikliğin sadece kullanılan antibiyotikler ve bunların kullanım yaygınlığına değil, hastanenin tipi (eğitim hastanesi, tersiyer bakım hizmetinin verildiği hastaneler gibi), yatan hastaların altta yatan hastalıklarının ağırlığı gibi başka faktörlerle de ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>[3,9]</sup>. Dolayısıyla hastaneler arasında, hatta aynı hastanenin farklı servisleri arasında etken bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları arasında değişiklikler olması kaçınılmazdır. Bu nedenle her hastanenin kendi florası ve bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarını bilmesi ve bu durumun sürekli olarak izlenmesi gereklidir. Hastane dışında uygunsuz antibiyotik kullanımının yaygın olduğu ülkemiz gibi yerlerde, hastane dışında sepsis etkeni olan pek çok mikroorganizmanın antibiyotiklere dirençli olması söz konusudur. Örneğin; önceleri hastane dışında gelişen üriner kökenli sepsis tedavisinde etkin bir antibiyotik olan ampisilin bugün için ampirik tedavide bu endikasyonda kullanımı ancak çok nadir hallerde söz konusu olabilmektedir.

## 4. Altta Yatan Hastalığın Tipi ve Evresi

Altta yatan hastalık ve buna bağlı olarak konağın savunma mekanizmalarındaki bozukluklar bazı mikroorganizmalarla daha sık infeksiyon görülmesine neden olabilir (Tablo 2). Antikor yapımının bozulması ile karakterize multipl miyeloma ve kronik lenfositik lösemi gibi hastalıklarda gelişen septik şokta *Strepto-*

Tablo 2. Erişkin hastalarda sepsiste etken mikroorganizmalar ve ampirik antibiyotik seçimi.

Sepsis kaynağı	Olası etkenler	Ampirik tedavi seçenekleri
<b>Hastane dışı</b>		
Toksik şok sendromu (vajinal tampon, yanık, infekte yara)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Nafsilin Sefazolin SAM/CAM
Toksik şok sendromu (selülit, solunum yolu infeksiyonu)	Grup A, B, C streptokoklar	Penisilin G Parenteral makrolid Seftriakson
Selülit ve fronküloz	<i>Staphylococcus aureus</i>	Nafsilin SAM/CAM Sefazolin
Septik abortus	Anaerobik bakteriler ( <i>Bacteroides fragilis</i> ), Enterobacteriaceae, <i>Chlamydia trachomatis</i>	(SAM/CAM, sefoksitin) + doksisiklin VEYA Klindamisin + Aminoglikozid, Sefotaksim, Seftriakson
Üriner infeksiyon	Enterobacteriaceae (%90 <i>Escherichia coli</i> )	İkinci veya üçüncü kuşak sefalosporin SAM/CAM Aminoglikozid Florokinolon
Splenektomize hasta, odak yok	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	Sefotaksim Seftriakson SAM/CAM
Bağırsak perforasyonu veya pelvik infeksiyon	Enterobacteriaceae, <i>Bacteroides fragilis</i> , enterokoklar	Sefoksitin SAM/CAM Klindamisin/metronidazol + aminoglikozid
<b>Hastane içi</b>		
Dekübit ülseri	Anaeroplara ( <i>Bacteroides fragilis</i> ), Enterobacteriaceae, <i>Staphylococcus aureus</i>	SAM/CAM + aminoglikozid Sefoksitin + aminoglikozid Tikarsilin-klavulanik asit Piperasilin-tazobaktam Karbapenem
Postoperatif cerrahi alan infeksiyonu (gastrointestinal sistem ve kadın pelvik bölgesi dışında)	Grup A streptokok, <i>Staphylococcus aureus</i> , Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas</i> spp.	SAM/CAM/SCEF + Aminoglikozid Tikarsilin-klavulanik asit Piperasilin-tazobaktam Karbapenem Siprofloksasin + Klindamisin/ Metronidazol
Postoperatif cerrahi alan infeksiyonu (gastrointestinal sistem veya kadın pelvik bölgesi)	Yukarıdakilere ek olarak <i>Bacteroides fragilis</i> , enterokoklar, grup B, C streptokoklar	Sefoksitin Klindamisin/Metronidazol + Aminoglikozid SAM/CAM Tikarsilin-klavulanik asit Piperasilin-tazobaktam Karbapenem
Üriner infeksiyon	Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ofloksasin/Siprofloksasin Amikasin SCEF Tikarsilin-klavulanik asit Piperasilin-tazobaktam Karbapenem
Yanık infeksiyonu	MRSA, <i>Pseudomonas</i> spp., Enterobacteriaceae	Vankomisin/Teikoplanin + Amikasin + seftazidim veya Karbapenem

SAM: Sulbaktam-ampisilin, CAM: Klavulanik asit-amoksisilin, SCEF: Sulbaktam-sefoperazon, MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*.

*coccus pneumoniae* etkenler içinde mutlaka ilk sıralarda düşünülmalıdır. Ancak bazen hastalığın kendisi kadar hastalığın tedavisi amacıyla yapılan uygulamalar da konak savunma mekanizmalarında bozulmaya neden olmaktadır. Yine multipl miyelomalı bir hasta örnek verilecek olursa, kemoterapi aldıktan sonra bu hastada başlangıçtaki aksine immün sistemin sadece humoral komponentinde değil, genel olarak tüm konak savunma faktörlerinde bozulma görüleceğinden diğer immünesüpresif hastalarda görülen infeksiyon etkenleri ile sepsis gelişme riski ortaya çıkacaktır.

İmmünesüpresif konak sepsis gelişme riski ve sepsise neden olan mikroorganizmalar açısından çok özel bir grubu oluşturur (Tablo 3). Periferik kanda polimorfonükleer lökositler (PMNL)'in ve bant nötrofillerin mutlak değerinin 500/mm<sup>3</sup>'ün altına düşmesiyle karakterize nötropeni, kanser ve diğer immünesüpresif hastalığı olan kişilerde ciddi infeksiyonların gelişmesine zemin hazırlar<sup>[10]</sup>. Bu infeksiyonlar, etkin ve süratli bir şekilde tedavi edilmedikleri takdirde hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteye yol açar.

Kanserli hastalara primer hastalıklarının tedavisi amacıyla verilen sitotoksik tedaviler bu hastalarda bir yandan gastrointestinal sistem mukozasının bütünlüğünün bozulmasıyla mikroorganizmaların buradan invazyonunu kolaylaştırırken, öte yandan hastalarda humo-

ral ve hücrel immünitenin zayıflamasına neden olarak infeksiyonlara eğilim oluşturur. Kemoterapinin yanı sıra hastalara uygulanan intravenöz, üretral kateterler, endotrakeal entübasyon gibi invaziv işlemler de konakçı savunma mekanizmalarını zayıflatarak infeksiyon riskini arttırır. Nötropenik hastalarda infeksiyon nedeni mikroorganizmaların en önemli kaynağı hastaların endojen floralarıdır. Hastaneye yatan hastaların önemli bir kısmı yatışı takiben ilk bir hafta içinde hastane mikroflorasındaki mikroorganizmalarla kolonize olur. Bu kolonizasyon altta yatan hastalığın ciddiyeti ile orantılı olarak artar. İnfeksiyona ilişkin başka bir belirti bulunmamasına karşın oral yoldan ölçülen vücut ısısı bir kez 38.3°C'yi aşan veya en az iki saat süreli 38.0°C ateşi olan nötropenik hastaların en az %60'ında daha sonra mikrobiyolojik veya klinik olarak gösterilen infeksiyon ortaya çıkmaktadır. Bu ve daha önce sayılan özellikler dikkate alındığında nötropenik ateşli hastaların enerjik bir biçimde süratle tedavi edilmesi ve tedavi süresince hastaların yakından izlenerek ortaya çıkan infeksiyona ilişkin yeni verilere göre tedavide gerekli değişikliklerin yapılması kaçınılmaz olmaktadır. Bu hastalarda başlangıçtaki tedavinin kültür sonuçları çıkıncaya kadar geciktirilmesi ciddi mortaliteyle sonuçlanabileceğinden, nötropenik bir hastada ateşin odağı saptanamadığı takdirde derhal geniş spektrumlu antibiyotik

**Tablo 3. İmmünkompromize konakçıda en sık rastlanan etkenler.**

Altta yatan hastalık	Etken mikroorganizma
<b>Antikor yapımının bozulması</b> (kronik lenfositik lösemi, multipl miyeloma, aspleni, hipogamaglobulinemi)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>
<b>T-hücre bozukluğu</b> (Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoma)	<i>Listeria</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Mycobacterium</i> spp. Herpes virüsler
<b>Kortikosteroid kullanımı</b>	<i>Listeria</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Herpes simpleks virüs
<b>Nötropeni</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Enterobacteriaceae, <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.



tedavisine ampirik olarak başlanma zorunluluğu vardır<sup>[11]</sup>. Bu ampirik tedavinin seçimi her merkezin kendi verilerine göre, en sık infeksiyon etkeni bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları dikkate alınarak belirlenmelidir <sup>[10]</sup>.

Sepsiste değişik koşullarda infeksiyon etkeni olarak ortaya çıkma olasılığı yüksek mikroorganizmalarla, buna göre seçilmesi gereken ampirik antibiyotik tedavi alternatifleri Tablo 2’de verilmiştir.

Yakın zamanlara kadar hep tartışılacağı bir konu, sepsiste ampirik tedavide tek ya da kombine antibiyotik uygulaması olmuştur. Bu konuda veriler çelişkilidir. Ağır durumdaki sepsisli hastalarda antibiyotik kombinasyonları kullanılmasında başlıca üç hedef gözetilmiştir:

1. Antimikrobiyal spektrumun genişletilmesi,
2. Polimikrobiyal bakteremi olasılığı,
3. Additif veya sinerjistik etki sağlanması.

Ancak günümüzde özellikle üçüncü kuşak sefalosporinler, karbapenemler, beta-laktamaz inhibitörlü geniş spektrumlu penisilinler ve dördüncü kuşak kinolonlar, geniş spektrum sağlama amacıyla antibiyotiklerin kombine edilme gerekliliğini ortadan kaldırmıştır. Ancak sinerji ve direnç gelişimini önleme amacıyla ciddi *Pseudomonas* infeksiyonlarında kombinasyon tedavisi hala tercih edilmektedir.

Klinisyen, yeterli dozda verilen antibiyotik ile terapötik düzeylerin her zaman sağlanabildiği yanılgısına kapılmamalıdır. Antibiyotiklerin farmakokinetiği kritik hasta grubunda farklı olabilmektedir. Bu nedenle, mümkün olan durumlarda antibiyotiğin serum düzeylerinin izlenmesi gerekir<sup>[12]</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
3. Uzun Ö, Akalın HE, Hayran M, Ünal S. Factors influencing prognosis in gram-negative bacteremia: Evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis* 1992;15:866-73.
4. Uzun Ö. Sepsiste empirik tedavi yaklaşımı. Akalın HE, Kanra G (editörler). *Empirik Antibiyotik Tedavisi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1994:175-86.
5. Rahal JJ Jr, Hyams PJ, Simberkoff MS, Rubinstein E. Combined intrathecal and intramuscular gentamicin for gram-negative meningitis. Pharmacologic study of 21 patients. *N Engl J Med* 1974;290:1394-8.
6. Lopez H, Li JZ, Balan DA, et al. Hospital resource use and cost of treatment with linezolid versus teicoplanin for treatment of serious gram-positive bacterial infections among hospitalized patients from South America and Mexico: Results from a multicenter trial. *Clin Ther* 2003;25:1846-71.
7. Akova M. Gram-negatif bakterilerde beta-laktam direnci: Sorunlar ve yeni gelişmeler. Tümbay E, Tünger A, Züleyha H (düzenleyenler): 3. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. İzmir: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları No. 15, 1991:231-6.
8. Akova M. Üriner sistem infeksiyonları. İliçin G (editör). *Temel Tedavi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1991:88-95.
9. Akova M, Sungur C, Uzun Ö, Hayran M, Gür D, Akalın HE. Hastane infeksiyonu etkeni oportunist gram-negatif çomaklar. 1. Türk Hastane İnfeksiyonu Kongresi Kitabı. İstanbul, 1992:32-6.
10. Akova M. Kanser hastalarında bakteriyel infeksiyonlara yaklaşım. *Flora* 1997;2(Ek 4):3-13.
11. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Infectious diseases*. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
12. Young LS. Sepsis syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5<sup>th</sup> ed. Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2000:806-19.