

Orjinal makale

Nitrofurantoin ve Fosfomisin İdrar Yolu Enfeksiyonu Etkeni Olan *E. coli* İzolatlarına *in-vitro* Etkinliği

Mehmet İNCİ¹, Erkan YULA², Vicdan KÖKSALDI MOTOR³, Mürsel DAVARCI¹, Nizami DURAN², Çetin KILINÇ², Melek İNCİ²

¹ Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, HATAY

² Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, HATAY

³ Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, HATAY

ÖZET

Amaç: İdrar yolu enfeksiyonlarına en sık sebep olan mikroorganizma *E. coli*'dir. Bu çalışmada idrar yolu enfeksiyonu etkeni olan *E. coli* kökenlerinin nitrofurantoin, fosfomisin trometamol ve diğer bazı sık kullanılan antibiyotiklere karşı *in vitro* duyarlılığının araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmaya üropatojen 140 *E. coli* kökeni dahil edildi. İzolatların geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi çift disk sinerji testi ile antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı ve Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre yorumlandı.

Bulgular: İzolatların nitrofurantoinine %93,6, fosfomisine ise %91,4 oranında duyarlı olduğu saptandı. Diğer antibiyotiklerden en yüksek sefepim ve seftazidime karşı, en düşük ise ampisiline karşı duyarlılık bulundu. İzolatların GSBL üretimi, enfeksiyonun hastane ya da toplum kaynaklı olması ile fosfomisin ve nitrofurantoin direnci arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Nitrofurantoin ve fosfomisinin üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde tercih edilebileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: *Escherichia coli*; idrar yolu enfeksiyonu; antibiyotik duyarlılık testi

ABSTRACT

In-vitro efficiency of nitrofurantoin and fosfomycin against *E. coli* isolates in urinary tract infections

Object: One of the most frequently isolated microorganisms urinary tract infections (UTI) is *E. coli*. In this study, we aimed to determine susceptibility of *E. coli* strains isolated from patients with UTI against nitrofurantoin, fosfomycin trometamol and some other frequently used antibiotics.

Material and Method: Totally 140 *E. coli* strains were used in the study. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) test was performed by double-disc synergy test and antibiotic susceptibility was determined by Kirby-Bauer disc diffusion method according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria.

Results: It was found that 93.6% of the isolates were susceptible to nitrofurantoin whereas 91.4% of the isolates were susceptible to fosfomycin. Among the other antibiotics, susceptibility was highest to cefepime and ceftazidime and lowest to ampicillin. Regarding ESBL production of the isolates, there was no significant difference between hospital and community acquired infections, and fosfomycin and nitrofurantoin resistance.

Conclusion: It was concluded that nitrofurantoin and fosfomycin could be preferred in the empiric treatment of UTI.

Key Words: *Escherichia coli*, urinary tract infection; antibiotics susceptibility test

GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) klinikte en sık karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlarda en sık etken *Escherichia coli*'dir¹⁻³.

İYE'de en sık tercih edilen antibiyotikler kotrimoksazol ve kinolonlardır ancak bunlara karşı giderek artan oranda direnç bildirilmektedir^{4,5}.

Geniş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) gram negatif basiller içerisinde en sık *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinde bulunan, aztreonam ve geniş spektrumlu

sefalosporinlere karşı direnç sebep olan enzimlerdir^{6,7}.

GSBL üreten bakterilerle meydana gelen enfeksiyonlarda çoklu ilaç direncinden dolayı tedavi daha zor olmaktadır⁸.

Bazı ülkelerde uzun yıllardır kullanımda olan, yurdumuzda da son yıllarda kullanıma giren ve bir fosfonik asit türevi olan fosfomisin trometamin *E. coli* ve *Citrobacter* izolatlarının %90'dan fazlasına, *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Koagülaz negatif stafilokok* ve enterokok izolatlarının ise %70'den fazlasına etkilidir⁹. Ayrıca fosfomisin, iyi tolere edilebilen, yan etkileri az olan ve tek doz kullanım avantajıyla tedaviye uyumun kolay olduğu bir üriner sistem antiseptiğidir^{9,10}.

Yazışma adresi:

Dr. Mehmet İNCİ
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Hatay
e-mail: mehmetinci@gmail.com
Yazının geldiği tarih : 03.09.2012
Yayına kabul tarihi : 25.09.2012

Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir başka ilaç nitrofurantoin'dir. İdrar yolları için spesifik olan bu antibakteriyel düşük konsantrasyonlarda bakteriyostatik, yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal etkilidir.

Nitrofurantoin'e karşı klinik olarak önemli oranda direnç görülmemektedir. Bunun nedeni olarak bakterilerde birçok alanı etkilemesi gösterilmektedir. *E. coli* ve enterokokların birçok izolatına karşı etkilidir⁹.

Bu çalışmada üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan *E. coli* klinik izolatlarının fosfomisin trometamol, nitrofurantoin ve sık kullanılan bazı antibiyotiklere karşı duyarlılığının *in-vitro* olarak araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Çalışmaya idrar yolu enfeksiyonu etkeni olan 140 *E. coli* izolatı dahil edildi. Hastalardan uygun şekilde alınan idrar örnekleri kanlı ve eozin metilen mavisine ekildikten sonra 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi ve süre sonunda $\geq 10^5$ cfu/mL bakteri üreyen izolatlar tür düzeyinde tanımlandı.

Kökenlerin tanımlanması konvansiyonel yöntemlerle yapıldı. Çalışmada izolatların 24-48 saatlik subkültürleri kullanıldı. İzolatların GSBL üretimi çift disk sinerji testi ile antibiyotik duyarlılıkları ise Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı ve

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre yorumlandı¹¹. Orta duyarlı izolatlar dirençli kabul edildi.

Antibiyotik duyarlılık testlerinde nitrofurantoin (300 µg), fosfomisin trometamol (200 µg) siprofloksasin (5 µg), seftriakson (30 µg), sefotaksim (30 µg), amoksisilin-klavulanik asit (30 µg), trimetoprim-sulfametoksazol (25 µg), ampisilin (10 µg), seftazidim (30 µg), gentamisin (10 µg) ve sefepim (30 µg) (Oxoid, İngiltere) antibiyotik diskleri kullanıldı. Çalışmada *E. coli* ATCC 25922 kalite kontrol suşu olarak yer aldı.

Verilerin istatistiksel analizinde ki-kare testi kullanıldı ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 140 izolatın 32'sinin (%22,9) çocuk, 108'inin (%77,1) erişkin ve 61'inin (%43,6) yatarak tedavi gören, 79'unun (%56,4) ise poliklinik hastalarından elde edildiği belirlendi.

İzolatların 35'inin (%25) hastane kökenli, 105'inin (%75) ise toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu etkeni olduğu saptandı. Kökenlerin 60'ının (%42,9) GSBL ürettiği, 80'inin (%57,1) ise GSBL üretmediği belirlendi. Kökenlerin araştırılan anti-bakteriyellere karşı duyarlılık durumları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. *E. coli* izolatlarının duyarlılık testi sonuçları

Antibakteriyeller	Duyarlı n (%)	Orta duyarlı n (%)	Dirençli n (%)
Nitrofurantoin	131 (93,6)	4 (2,9)	5 (3,5)
Fosfomisin trometamol	128 (91,4)	3 (2,1)	9 (6,5)
Seftazidim	96 (68,6)	5 (3,6)	39 (27,8)
Sefepim	96 (68,6)	2 (1,4)	42 (30)
Gentamisin	88 (62,9)	2 (1,4)	50 (35,7)
Amoksisilin-klavulanik asit	82 (58,6)	6 (4,3)	51 (37,1)
Seftriakson	80 (57,1)	1 (0,7)	61 (42,2)
Sefotaksim	78 (55,7)	1 (0,7)	59 (43,6)
Siprofloksasin	76 (54,3)	-	64 (45,7)
Trimetoprim- sulfametoksazol	65 (46,4)	-	75 (53,6)
Ampisilin	36 (25,7)	1 (0,7)	103 (73,6)

Tablo 2. GSBL pozitif ve negatif *E. coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılığı

Antibakteriyeller	GSBL pozitif (n= 60)		GSBL negatif (n= 80)	
	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)
Nitrofurantoin	54 (90)	6 (10)	77 (96,2)	3 (3,8)
Fosfomisin trometamol	56 (93,3)	4 (6,7)	72 (90)	8 (10)
Seftazidim	18 (30)	42 (70)*	78 (97,5)	2 (2,5)
Sefepim	17 (28,3)	43 (71,7)*	79 (98,7)	1 (1,3)
Gentamisin	18 (30)	42 (70)*	70 (87,5)	10 (12,5)
Amoksisilin-klavulanik asit	23 (38,3)	37 (61,7)*	59 (73,7)	21 (26,3)
Sefotaksim	3 (5)	57 (95)*	75 (93,7)	5 (6,3)
Seftriakson	4 (6,7)	56 (93,3)*	76 (95)	4 (5)
Siprofloksasin	15 (25)	45 (75)*	61 (76,2)	19 (23,8)
Trimetoprim- sulfametoksazol	12 (20)	48 (80)*	53 (66,2)	27 (33,8)
Ampisilin	-	60 (100)*	36 (45)	44 (55)

* $p < 0,05$, GSBL: Geniş spektrumlu beta-laktamaz

Yatarak tedavi edilen hastalardan elde edilen izolatlarla poliklinik hastalarından elde edilenler karşılaştırıldığında GSBL pozitifliğinin yatan hastalarda daha fazla olduğu bulundu ($p=0,025$).

Siprofloksasin, sefepim, trimetoprim-sulfametoksazol direnci yatan hastalarda daha yüksek oranda bulunurken (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,017$ $p=0,040$), diğer antibakteriyellerde anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Hastane kökenli enfeksiyonlardan elde edilen izolatlar ile toplum kökenliler kıyaslandığında; GSBL pozitifliğinin hastane kökenli izolatlarda daha fazla olduğu belirlendi ($p=0,029$). Antibiyotiklerden ise siprofloksasin, ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit, trimetoprim-sulfametoksazol ve gentamisin direncinin hastane kökenli izolatlarda anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Diğer antibakteriyellerde anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). GSBL pozitif ve negatif izolatlar antibiyotik direnci açısından karşılaştırıldığında ise; nitrofurantoin ve fosfomisinde anlamlı bir fark saptanmazken, diğer tüm antibiyotiklerde direnç oranlarının GSBL pozitif kökenlerde daha fazla olduğu bulundu ($p<0,05$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonlarında sık kullanılan antibiyotiklere karşı direncin artması, bunun yanı sıra bu enfeksiyonlardan sorumlu mikroorganizmaların GSBL üretmesi, tedavide zorluklara yol açmış ve tedavide yeni seçenekleri gündeme getirmiştir^{2,5}. Uygun antibiyotik seçimine karar verebilmek için bölgesel antibiyotik direnç durumlarının bilinmesi daha da önemli hale gelmiştir.

Literatürde idrar örneklerinden soyutlanan *E. coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere karşı *in vitro* duyarlılığının araştırıldığı pek çok çalışma mevcuttur. Brezilya, Rusya, Avusturya, Fransa, Almanya, Macaristan, Polonya, İspanya, İtalya ve Hollanda'dan örneklerin dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada sistitli kadınlardan elde edilen 2315 *E. coli* izolatının %98,1'lik oranla en yüksek fosfomisine, %45,1'lik oranla en düşük ampisiline karşı duyarlılık gösterdiği bulunmuştur. Bütün ülkelerde fosfomisin ve nitrofurantoin duyarlılığının %90'nın üzerinde olduğu bildirilmiştir. Ayrıca izolatlarda siprofloksasin için %91,8, amoksisilin-klavulanat için %82,1, trimetoprim-sulfametoksazol için %70,5 duyarlılık saptanmıştır¹².

Kahlmeter ve Poulsen⁵ beş Avrupa ülkesinin dahil edildiği ECO.SENS II çalışmasında kadınların idrar örneklerinden soyutlanan 908 *E. coli* izolatında fosfomisin için %1,2, nitrofurantoin için %0,3 oranında direnç bulurlarken, ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazol, amoksisilin-klavulanat, siprofloksasin, gentamisin, sefotaksim ve seftazidime karşı

sırasıyla %28, %16,1, %4,5, %3,9, %1,3, %1,2, %0,9 oranında direnç saptamışlardır.

Sekiz yıl önce yaptıkları ECO.SENS I çalışması ile aynı ülkelerdeki oranlar kıyaslandığında yalnızca nitrofurantoin direncinin düştüğünü diğer antimikrobiyallere karşı direnç oranlarının arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca ECO.SENS I çalışmasında GSBL üreten izolata rastlanmazken, ECO.SENS II çalışmasında 11 izolatın GSBL ürettiği belirtilmiştir. İspanya'da toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan 164 *E. coli* izolatında fosfomisin ve nitrofurantoin direnç saptanmadığı bildirilmiştir¹³.

Ülkemizde de bu konuda yapılmış pek çok çalışma mevcuttur. Köken ve ark.¹⁴ kadın hastalardan izole edilen 169 üriner *E. coli* izolatında fosfomisin trometamol için %0,6, siprofloksasin için %34,9, trimetoprim-sulfametoksazol için %58 oranında direnç bildirmişlerdir. Afşar ve ark.'nın¹⁵ 236 klinik üriner *E. coli* izolatı ile yaptıkları çalışmada izolatların duyarlılığı fosfomisin için %97, amikasin için %99, sefepim için %87, seftriakson için %81, amoksisilin/klavulanik asit için %67, siprofloksasin için %63, trimetoprim/sulfametoksazol için %62, ampisilin için %32 olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların yanı sıra fosfomisine direncin bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur¹⁶⁻¹⁹.

Köksaldı-Motor ve ark.²⁰ 98 üropatojen *E. coli* kökeninin nitrofurantoinine %97 oranında duyarlılık gösterdiğini, diğer antibiyotiklere ise seftriaksona %67, amoksisilin/klavulanik asite %35, trimetoprim/sulfametoksazole %39, siprofloksasine %62, gentamisine %73 duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Poliklinik ve servis hastalarından 594 örneğin dahil edildiği bir başka çalışmada nitrofurantoin direnci %11,8 olarak belirtilmiştir²¹. Tekin ve ark.²² idrardan izole edilen 3279 *E. coli* izolatı ile yaptıkları çalışmada nitrofurantoin duyarlılığının yatan hastalarda %89,2, ayaktan tedavi edilen hastalarda %93,1 bulunduğunu ve aradaki farkın anlamlı olduğunu bildirmişlerdir.

Arslan ve ark.'nın² yaptığı çalışmada komplike olmayan üriner enfeksiyonlardan soyutlanan 228 *E. coli* izolatında fosfomisin direnci %0,3, nitrofurantoin direnci %4 olarak belirtilmiştir. İdrardan izole edilen 120 *E. coli* ile yapılan bir başka çalışmada duyarlılık oranları fosfomisine %99,2, nitrofurantoinine %90, sefotaksime %79,1, amoksisilin-klavulanik asite %48,3, trimetoprim-sulfametoksazole %49,1, sefepime %79,1, siprofloksasine %55,8, ampisiline %31,6, gentamisine %80,8 olarak belirtilmiştir²³. Poliklinikten ve yatan hastaların idrar örneklerinden izole edilen 100 *E. coli* kökeni ile yapılan bir çalışmada kökenlerin tamamı fosfomisine duyarlı bulunurken, nitrofurantoinine

%97, ampisiline % 29, norfloksasine % 67, ampisilin-sulbaktama %52, trimetoprim-sulfametoksazole %37 oranında duyarlılık bildirilmiştir²⁴. Bizim çalışmamızda ise amoksisilin/klavulanik asit, trimetoprim-sulfametoksazol ve nitrofurantoin duyarlılığı ülkemizdeki çalışmalarla benzer bulunurken, diğer an-tibiyotiklerin duyarlılığı daha düşük bulunmuştur.

Aşık ve ark.²⁵ 80 GSBL pozitif *E. coli* izolatının birinin fosfomisine dirençli olduğunu ve en sık direncin %66,2 oranıyla trimetoprim-sulfametoksazole karşı bulunduğunu bildirmişlerdir.

Mengeloğlu ve ark.¹⁶ fosfomisin duyarlılığı açısından GSBL pozitif ve negatif grup arasında anlamlı bir fark bulamazken; gentamisin, nitrofurantoin, amoksisilin-klavulanik asit, trimetoprim-sulfametoksazol, ampisilin ve levofloksasine karşı GSBL pozitif olan izolatlarda daha fazla direncin olduğunu bildirmişlerdir. Hoşbul ve ark.²⁶ GSBL negatiflerde fosfomisin direnci saptamazken, pozitiflerin %2'sinde direnç saptamışlardır. İki farklı

çalışmada da GSBL pozitiflerin negatiflere kıyasla nitrofurantoin daha dirençli olduğu bildirilmiştir^{21,22}. Bizim çalışmamızda ise yukardaki çalışmalardan farklı olarak GSBL pozitif ve negatif gruplar arasında fosfomisin ve nitrofurantoin duyarlılığı açısından anlamlı bir fark bulunamazken, GSBL pozitiflerde diğer araştırılan tüm antibiyotiklerin direnç oranlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Pullukçu ve ark.²¹ yatan hastalardan soyutlanan kökenlerde nitrofurantoin direncini poliklinik hastalarına kıyasla anlamlı oranda daha yüksek bulduklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise farklı olarak yatan hastalardan elde edilen izolatlarda siprofloksasin, sefepim ve trimetoprim-sulfametoksazol direnci daha fazla bulunurken, nitrofurantoin ve fosfomisin direnci açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak; *E. coli*'nin sebep olduğu İYE'nin ampirik tedavisinde fosfomisin ve nitrofurantoinin tercih edilebileceği kanaatine varılmıştır.

REFERANSLAR

1. Mamikoğlu L, İnan D. idrar yolu enfeksiyonları. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. 3. Baskı. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel tıp kitabevleri: İstanbul; 2008. s.1487-1506.
2. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, 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 Antimicrob Chemother 2005;56(5):914-8.
3. Rifaioğlu MM, Yıldırım A, Başok EK, Keskin SK, Özgünes N, Tokuç R. Son dört yıl içerisinde idrar kültürlerinden izole edilen bakterilere karşı gelişen antibiyotik direncindeki değişim. Türk Üroloji Dergisi 2009;35(3):201-9.
4. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. 5th ed. Principles and Practice of Infectious Disease. Churchill Livingstone: Philadelphia; 2000. p.773-800.
5. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. Int J Antimicrob Agents 2012;39(1):45-51.
6. Sanders CC, Sanders WE. Beta-lactam resistance in gram negative bacteria; Global trends and clinical impact. Clin Infect Dis 1992;15(5):824-83.
7. Steward CD, Rasheed JK, Hubert SK, Biddle JW, Raney PM, Anderson GJ, et al. Characterization of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from 19 laboratories using the National committee for clinical laboratory standards extended-spectrum-lactamase detection methods. JCM 2001;39(8):2864-72.
8. Procop GW, Tuohy MJ, Wilson DA, Williams D, Hadziyannis E, Hall GS. Cross-class resistance to non betalactam antimicrobials in extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. Am J Clin Pathol 2003;120(2):265-67.
9. Bakır M. Üriner sistem antiseptikleri. In: Willke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. 3. Baskı. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel tıp kitabevleri: İstanbul; 2008. s.377-87.
10. Falagas ME, Giannapoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: Use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. Clin Infect Dis 2008;46(7):1069-77.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI document (M100-S21), CLSI, Wayne PA (2011).
12. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. Eur Urol 2008;54(5):1164-75.
13. Alós JI, Serrano MG, Gómez-Garcés JL, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. Clin Microbiol Infect 2005;11(3):199-203.
14. Köken G, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Yılmaz M. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin trometamol etkinliği. ANKEM Derg 2008;22(1):23-7.
15. Afşar İ, Gönül B, Şener AG, Türker M. In-vitro susceptibility of clinical isolates of *Escherichia coli* to fosfomycin trometamol and other antibiotics. ANKEM Derg 2005;19(2):77-9.
16. Mengeloğlu FZ, Demircan F, Oduncu MK. İdrar Kültürlerinden Soyutlanan *Escherichia Coli* İzolatlarının Fosfomisine Karşı İn-Vitro Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi. ANKEM Derg 2011;25(2):99-102.
17. Deveci Ö, Yula E, Toka-Özer T, Tekin A. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. Dicle Tıp Dergisi 2011;38(3):298-300.
18. Öztürk CE, Kaya AD, Göçmen F, Arslan E. Toplum Kaynaklı idrar Yolu enfeksiyonu Etkeni Olan *Escherichia coli* izolatlarının Fosfomisin ile idrar Yolu enfeksiyonlarında Sık Kullanılan Antibiyotiklere Duyarlılıkları. ANKEM Derg 2008;22(2):81-4.
19. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H. Üriner Sistem Enfeksiyonlarından Soyutlanan Toplum Kökenli *Escherichia coli* Suşlarına Fosfomisin Trometamolün ve Bazı Antibiyotiklerin İn-vitro Etkinliği. ANKEM Derg 2009;23(4):172-6.
20. Köksaladı-Motor V, Tutanc M, Arca V, Arca S, Ay B. Üropatojen *Escherichia coli* suşlarının üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılan antibakteriyel ajanlara duyarlılıkları. ANKEM Derg 2010;24(4):198-201.
21. Pullukçu H, Aydemir Ş, Taşbakan MI, Sipahi OR, Çilli F, Ulusoy S. Nitrofurantoinin idrar kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* suşlarına in vitro etkinliği. Enfeksiyon Dergisi 2007;21(4):197-200.
22. Tekin A, Dal T, Deveci Ö, Tekin R, Bozdağ H, Özekinci T. In Vitro Efficacy of Nitrofurantoin and Some Antibiotics In *Escherichia coli* Strains Isolated from Urine Cultures. The New Journal of Medicine 2012;29(2):88-91.
23. Aykut Arca E, Karabiber N. Short communication: comparison of susceptibilities of *Escherichia coli* urinary tract isolates against fosfomycin trometamol and different antibiotics. Mikrobiyol Bul 2007;41(1):115-9.
24. Göker G, Kaya I, Aydın D, Gürler N. Üriner sistemden izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve *Enterokok* cinsi bakterilerde fosfomisin duyarlılığının araştırılması. Ankem Derg 2007;21(4):219-22.
25. Aşık G, Çiftçi İH, Aktepe OC, Çetinkaya Z, Altındış M. In Vitro Activity of Fosfomycin Against Extended Spectrum--Lactamase (ESBL) Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strains. Turk J Immunol 2008;13:1-4.
26. Hoşbul T, Ozyurt M, Baylan O, Bektöre B, Ardic N, Ceylan S, et al. In vitro activity of fosfomycin trometamol in the treatment of *Escherichia coli* related uncomplicated urinary tract infections. Mikrobiyol Bul 2009;43(4):645-9.