DOI: 10.4274/mjima.2015.3

Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2015;4:3

Erişim: http://www.10.4274/mjima.2015.3

Üriner Sistem Enfeksiyonlarından İzole Edilen *Escherichia coli* Kökenlerinde Fosfomisin, Nitrofurantoin ve Siprofloksasin Duyarlılığının in vitro Olarak Değerlendirilmesi

In vitro Susceptibility Analysis of *Escherichia coli* Strains Isolated from Urinary Tract Infections to Fosfomycin, Nitrofurantoin and Ciprofloxacin

Sevda SOYDAN¹, Gülkan KARADAĞ¹, Emel ÇALIŞKAN², Ebru KALE³¹Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye³Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Öz

Giriş: *Escherichia coli* komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarından (ÜSE) en sık izole edilen mikroorganizmadır. *E. coli* kökenlerinde yüksek siprofloksasin direnci ve artmış genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi, alternatif tedavi arayışlarını gündeme getirmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, farklı departmanlardan laboratuvarımıza gönderilen, ÜSE tanısı almış hastaların idrar örneklerinden izole edilen 366 *E. coli* kökeni dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 366 suşun 90'ının (%24,6) GSBL pozitif, 276'sının (%75,4) ise GSBL negatif olduğu görüldü. GSBL (+) ve GSBL (-) *E. coli* suşlarında duyarlılık oranları sırasıyla, fosfomisine %100 ve %99,7, nitrofurantoin %80 ve %90,6, siprofloksasine %40 ve %80,8 olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmaya alınan *E. coli* suşlarında siprofloksasin direncinin yüksek, fosfomisin ve nitrofurantoin direncinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle hastanemize başvuran hastalarda *E. coli* oluşturulan non-komplike ÜSE'lerin tedavisinde fosfomisin ve nitrofurantoinin empirik tedavi amacıyla kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İdrar yolu enfeksiyonu, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, *Escherichia coli*, fosfomisin, nitrofurantoin, siprofloksasin

Abstract

Introduction: *Escherichia coli* is the most commonly isolated microorganism from uncomplicated lower urinary tract infections (UTI). The occurrence of high ciprofloxacin resistance and production of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) in *E. coli* isolates have led the researchers to investigate new treatment approaches.

Materials and Methods: A total of 366 *E. coli* strains isolated from urine samples of patients with the diagnosis of UTI, who were referred to our laboratory from different departments at our hospital, were included in this study.

Results: Ninety (24.6%) isolates were found to be ESBL-positive and 276 (75.4%) were ESBL-negative. The rates of susceptibility to fosfomycin, nitrofurantoin and ciprofloxacin in ESBL-positive and ESBL-negative *E. coli* strains were found to be 100% and 99.7%, 80% and 90.6%, and 40% and 80.8%, respectively.

Conclusion: In conclusion, ciprofloxacin resistance was high and resistance to fosfomycin and nitrofurantoin was very low in *E. coli*. Therefore, we assume that fosfomycin and nitrofurantoin can be used as empiric therapy for uncomplicated UTI caused by *E. coli*.

Keywords: Urinary tract infection, extended spectrum beta lactamase, *Escherichia coli*, fosfomycin, nitrofurantoin, ciprofloxacin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sevda Soydan
Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye
Tel.: +90 505 483 09 35 E-posta: drsevdasoydan@hotmail.com
Geliş Tarihi/Received: 13.01.2015 Kabul Tarihi/Accepted: 05.05.2015

Published: 25 Mart 2016

Giriş

Üriner sistem enfeksiyonuna (ÜSE) sıklıkla *Enterobacteriaceae* ailesinden Gram-olumsuz bakteriler neden olmaktadır. Bu mikroorganizmalar, toplum kaynaklı ÜSE'lerin yaklaşık %80'inden sorumlu olup, %90'ından fazlasında etken *Escherichia coli* olarak saptanmaktadır^[1].

Toplum ya da hastane kaynaklı komplikasyonsuz alt ÜSE'lerin ampirik tedavisinde kullanılan antibiyotiklere artan direnç nedeni ile uluslararası tedavi rehberleri, toplumdaki direnç oranları %20'ye ulaşan ilaçların ampirik tedavide kullanılmasını önermemektedir^[2].

Günümüzde *E. coli*'nin neden olduğu toplum kaynaklı ÜSE'lerin ampirik tedavisinde sık kullanılan beta-laktam antibiyotikler, beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları, kinolonlar ve trimetoprim-sulfametoksazol gibi antibiyotiklere karşı direnç oranının artması, tedavide alternatif ilaçların kullanıma girmesine neden olmuştur. Bu alternatif ilaçlardan biri de fosfomisin trometamoldür^[3].

Fosfomisin, tek doz kullanım avantajı, yan etkilerinin seyrek görülmesi, geniş antimikrobiyal spektruma sahip olması ve enterik Gram-olumsuz bakterilerde düşük direnç oranlarına sahip olması nedeniyle komplike olmayan ÜSE'lerin tedavisinde alternatif olarak tercih edilebilecek seçeneklerdendir^[4].

Bu çalışmada, laboratuvarımıza çeşitli servis ve polikliniklerden gönderilen idrar örneklerinden izole edilen genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif ve negatif *E. coli* suşlarının fosfomisin, nitrofurantoin ve siprofloksasine duyarlılığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya; 2014 yılında hastanemizin çeşitli servis ve polikliniklerinden ÜSE'ye bağlı şikayetleri olan hastaların idrar örneklerinden izole edilen, 366 *E. coli* kökeni dahil edilmiştir.

Steril koşullarda alınan orta akım idrar örnekleri %5 koyun kanlı agara ve eozin-metilen mavisi agara kantitatif yöntemle ekilmiştir. Besiyerleri 37 °C'de 18-24 saat inkübasyonu takiben değerlendirilip, tek tip üremesi olan ve koloni sayısı $\geq 10^5$ cfu/ml olan kültür plakları işleme alınmıştır. Çalışmaya alınan *E. coli* suşlarının tanımlanması, antibiyotik duyarlılıkları ve GSBL varlığı VİTEK 2 Compact System (BioMérieux, Fransa) ile çalışılmıştır. Fosfomisin üretici firmanın önerileri doğrultusunda Fransa Mikrobiyoloji Cemiyeti (CA-SFM)^[5], nitrofurantoin ve siprofloksasin Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü^[6] kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Nitrofurantoinde GSBL (+) gruptaki 13, GSBL (-) gruptaki 17 az duyarlı suş dirençli kabul edilmiştir. Kalite kontrol *E. coli* ATCC 25922 suşu ile yapılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 programında Ki-Kare testi kullanılarak yapılmış olup, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 366 kökenin 90'ının (%24,6) GSBL (+), 276'sının (%75,4) ise GSBL (-) olduğu görülmüştür. Çalışmamızda GSBL (+) ve GSBL (-) *E. coli* suşlarında en yüksek duyarlılık oranları sırasıyla fosfomisin ve nitrofurantoinde görülmüştür. Özellikle GSBL (+) *E. coli* suşlarında %40 ile en düşük duyarlılık oranı siprofloksasinde tespit edilmiştir. Suşların fosfomisin, siprofloksasin ve nitrofurantoin'e karşı duyarlılıkları Tablo 1'de gösterilmiştir. GSBL (+) ve GSBL (-) suşlar antibiyotik direnci açısından karşılaştırıldığında fosfomisin ve nitrofurantoinde anlamlı bir fark saptanmazken ($p > 0,05$), GSBL (+) suşlarda siprofloksasin direncinin GSBL (-) suşlardan daha fazla olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tartışma

E. coli toplum ve hastane kaynaklı ÜSE'lerin en sık etkenidir^[2,7]. Bunun nedeni ise normal flora elemanı olmasının yanı sıra taşıdığı virülans faktörleri ve kullanılan antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç olarak bilinmektedir^[8].

ÜSE'nin alternatif tedavisinde kullanılan fosfomisin, bakteri hücre duvar sentezini etkilemektedir. Bakterinin hücre duvar sentezinin ilk basamağı sitoplazmada, *E. coli* gibi bakteriler için de gerekli bir sitoplazmik enzim olan, UDP-NAG enol pirüvil transferaz (MurA) tarafından katalize edilmektedir. MurA enziminin inaktivasyonu, peptidoglikan sentezini engelleyerek hücresel bütünlüğün kaybolmasına ve bakterinin ozmotik parçalanmasına yol açmaktadır. Fosfomisin, MurA enziminin 115. sistein kalıntısına geri dönüşümsüz olarak kovalent yolla bağlanmakta, böylece MurA enzimini inhibe edip, peptidoglikan tabakasının sentezini engelleyerek etkisini göstermektedir^[9].

Gram-olumsuz ve olumlu üropatojenlere etkili olan nitrofurantoin bakteri DNA'sının etki ederek bakterinin ölümüne neden olur. Etkisinin kinolonlara benzediği tahmin edilmektedir. Yapılan çalışmalarda, bakterinin solunum mekanizmasını bozduğu, pirüvat enzim sistemini inhibe ettiği ve redüktaz enzim aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Son yıllarda nitrofurantoin komplikasyonsuz ÜSİ'de aranılan ilaç haline dönüşmüştür. Nitrofurantoin alt ve ÜSİ'de trimetoprim sulfametoksazol ve kinolonlara karşı alternatif bir ilaç olarak tercih edilir. Özellikle son yıllarda *E. coli*'de görülen kinolon direnci üriner enfeksiyonlarda bu ilacın önemini artırmıştır^[10].

Siprofloksasin ise, DNA giraz enzim inhibisyonu yaparak DNA sentezini bozar ve bakterinin ölümüne neden olur^[11]. On ülkeden 62 ayrı merkezin katıldığı 2003-2006 yılları arasında yapılan bir çalışmada, idrar örneklerinde üreyen 2315 *E. coli* suşunun çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları incelenmiş, fosfomisine %0,6 siprofloksasine %8,1 oranında direnç saptanmıştır^[12]. Pullukçu ve ark.^[13] 2011 yılında 502 *E. coli* suşunda GSBL (+) suşların oranını %35, direnç oranlarını siprofloksasin için %49,8, fosfomisin için %1,4 bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada GSBL (+) suşlar 2005

Tablo 1. GSBL (+) ve GSBL (-) *Escherichia coli* suşlarının fosfomisin, siprofloksasin ve nitrofurantoin duyarlılıkları (n/%)

	Fosfomisin	Nitrofurantoin	Siprofloksasin
	Duyarlı (n/%)	Duyarlı (n/%)	Duyarlı (n/%)
GSBL (+) (90/24,6)	90 (100)	72 (80)	36 (40)
GSBL (-) (276/75,4)	275 (99,6)	250 (90,6)	223 (80,8)
Toplam (366/100)	365 (99,7)	322 (88)	259 (70,8)

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

ve 2011 yılları için fosfomisin ve siprofloksasin direnç oranları açısından karşılaştırılmış, sırasıyla siprofloksasin %74,4, %74,1 fosfomisin %3,4, %2,2 olarak bulunmuştur. GSBL (-) suşlar 2004 ve 2011 yılları için karşılaştırıldığında ise sırasıyla siprofloksasin direnci %39, %36,4 fosfomisin direnci ise %0 ve %0,9 olarak bulunmuştur. Köken ve ark.[14] 169 ÜSE etkeni *E. coli* suşunda fosfomisin için %0,6, siprofloksasin için %34,9 oranında direnç bildirmişlerdir. Liu ve ark.[15] Tayvan'da 2008 Temmuz ve 2009 Aralık ayını kapsayan bir çalışmada 134 GSBL (+) *E. coli* suşunun fosfomisine %95,5, nitrofurantoin %79,1, siprofloksasine ise %29,1 oranında duyarlı olduğunu bulmuşlardır. Ocak 2007 ile Aralık 2009 arasında İsviçre'de yapılan bir çalışmada, toplumdan kazanılmış ÜSE etkeni olan GSBL (+) *E. coli* suşlarında, nitrofurantoin %15, siprofloksasine %84,8, trimetoprim-sülfometaksazole %75,9 oranında direnç görülmüştür. Fosfomisine direnç saptanmamış olup, ÜSE tedavi rehberlerinin yeniden revize edilmesi ve fosfomisin ile nitrofurantoinin komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında ilk tercih olması gerektiği belirtilmiştir[16].

2000-2012 yılları arasında, 14 Afrika ülkesinin katıldığı çalışmalar incelenmiş ve idrar örneğinden izole edilen *E. coli* suşlarında çalışmaya alınan antibiyotiklere %9-32 arasında direnç görülürken, fosfomisine direnç saptanmamıştır[17]. Pullukçu ve ark.[13] toplamda 6439 *E. coli* suşunda fosfomisin direncini %1,9 olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda 366 suşta fosfomisin direnci %0,3'tür.

In vitro duyarlılık ile benzer sonuçlar fosfomisinin klinik yanıtını ölçen çalışmalarla da paralellik göstermektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada Bozkurt ve ark.[18] 2006 yılında idrar yolu enfeksiyonu yakınması ile başvuran 100 hastanın yarısını tek doz fosfomisin ile diğer yarısını ise günde iki kez 500 mg'lık siprofloksasin ile tedavi etmişler, sonuçları klinik eradikasyon ve yan etkiler açısından incelemişlerdir. Her iki hasta grubunda da tedaviye yanıtın %94 ve üzerinde olduğu saptanmıştır. Fosfomisin verilen hastalarda yan etki görülmezken siprofloksasin verilen üç hastada gastrointestinal yan etkilere rastlanmıştır. Pullukçu ve ark.[19] 18 yaşından büyük, üriner sistem yakınması olan, kültüründe GSBL (+) *E. coli* izole edilen yatan ve ayakta

hasta grubunda fosfomisinin klinik ve mikrobiyolojik etkinliğini araştırmışlardır. Klinik başarıyı %94,3, mikrobiyolojik başarıyı %78,5 olarak tespit ederek, fosfomisinin GSBL üreten *E. coli*'ye bağlı alt ÜSE'lerin tedavisinde etkili, ucuz alternatif bir tedavi olduğunu belirtmişlerdir. Fosfomisin oral olarak alındıktan sonra tamamına yakın oranda değişmeden idrarla, çok az bir kısmı ise (%0,5) safra ile atılmaktadır. Fosfomisin, böbrek, mesane, prostat ve seminal vezikülde yüksek konsantrasyonda bulunurken, kardiyovasküler, solunum ve gastrointestinal sistemlerde antibakteriyel etki oluşturacak seviyelere ulaşmamaktadır[20].

Taşbakan ve ark.[21] Ocak 2006 ve Mayıs 2011 arasında alt ÜSE olan yatan ve ayakta toplamda 75 hastadan tespit ettikleri GSBL (+) *E. coli* enfeksiyonlarında nitrofurantoinin klinik ve mikrobiyolojik başarısını sırasıyla %69 ve %68 olarak bulmuşlar ve nitrofurantoin alt ÜSE'nin alternatif tedavisinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Antibiyotik tüketimindeki artış, direnç problemlerini de beraberinde getirmektedir. Gram-olumsuz bakterilerde, özellikle *E. coli* ve *Klebsiella spp.* türlerinde antibiyotiklere direnç oluşmasındaki önemli mekanizmalardan biri GSBL üretiminin olmasıdır[22,7]. GSBL (+) suşlarla gelişen enfeksiyonlarda komplikasyon riski ve mortalite oranı daha yüksek olarak saptanmaktadır[23]. Bu enzimlerden birini sentezlediği saptanan Gram-olumsuz bakteriler tüm geniş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonama karşı dirençli kabul edilmektedir. GSBL (+) bakterilerde başta aminoglikozidler olmak üzere kinolon, tetrasiklin, kloramfenikol ve trimetoprim/sülfometaksazol direnci de eş zamanlı olarak bulunabilmektedir[24]. GSBL (+) suşlarda %10-40 arasında değişen kinolon direnci, kinolonların kinolonların kullanımını kısıtlamaktadır [25]. GSBL ve florokinolon direnç birlikteliği, hem florokinolonların beta-laktam ajanlar kadar sık kullanılması, hem de GSBL kodlayan genleri taşıyan plazmidlerde çoklu direnç genlerinin de birlikte bulunarak hastadan hastaya aktarılması ile açıklanabilmektedir[26]. Fuchs ve ark.[27] tarafından 1999 yılında yapılan çalışmada *E. coli* suşlarındaki siprofloksasin duyarlılığı %95,3, Schito[20] tarafından 2003 yılında yapılan çalışmada ise bu oran %88 olarak bulunmuştur. Bayram ve ark.[11] 2010 yılında servis ve polikliniklerinden izole edilen 375 *E. coli* suşunda GSBL üretimini %29,9 olarak saptamışlardır. Ayrıca GSBL (+) suşlarda siprofloksasine %37, GSBL (-) suşlarda %89 oranında duyarlılık tespit etmişlerdir. Yetkin ve ark.[28] ise 475 servis ve poliklinik hastasında GSBL oranını %30,3; GSBL (+) ve GSBL (-)'lerde siprofloksasin direncini sırasıyla %79 ve %23 olarak bulmuşlardır. Yine sonuçları açısından benzer bir çalışmayı 2009 yılında Uyanık ve ark.[12] yapmışlardır. Üriner örneklerden izole edilen 139 *E. coli* suşunda GSBL oranını %26; GSBL (+) ve GSBL (-)'lerde siprofloksasin direncini sırasıyla %69 ve %15 olarak bulmuşlar, fosfomisine direnç saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da GSBL oranı %24,6, GSBL (+) ve GSBL (-)'lerde siprofloksasin direnci %60 ve %18,2 olarak saptanmış olup, Uyanık ve ark.[12] yaptığı çalışmayla benzerdir.

Siprofloksasine karşı direnç oranın yıllar içinde arttığı, fosfomisin ve nitrofurantoinin ise günümüzde hala yüksek duyarlılığa sahip antibiyotikler olduğu görülmektedir.

Sonuç

Kinolonlara karşı direnç oranlarının bölgemizde ve tüm dünyada benzer oranda yüksek olması ve GSBL (+) suşların artmasından dolayı ÜSE tedavisinde alternatif ilaçlar gündeme gelmektedir. Fosfomisinin tek doz kullanım kolaylığı ile hasta uyumunun yüksek olması, direnç oranlarının son derece düşük olması, klinik eradikasyon oranlarının yüksek olması ve yan etkilerinin az olması nedeni ile *E. coli* suşları ile gelişen ÜSE'lerin ampirik tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılabileceğini, nitrofurantoinin direnç oranlarının düşük olması, kullanım kolaylığı nedeniyle komplike olmayan ÜSE'de tercih edilebilecek ilaçlar arasında yer alması gerektiğini düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma olduğundan alınmamıştır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Sevda Soydan, Gülkan Karadağ, Emel Çalışkan, Dizayn: Sevda Soydan, Gülkan Karadağ, Ebru Kale, Veri Toplama veya İşleme: Sevda Soydan, Analiz veya Yorumlama: Sevda Soydan, Literatür Arama: Sevda Soydan, Yazan: Sevda Soydan.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Chomarat M. Resistance of bacteria in urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2000;16:483-7.
- Warren JW. Practice guidelines for the treatment of uncomplicated cystitis. Curr Urol Rep. 2001;2:326-9.
- Maraki S, Samonis G, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Mavromanolakis E, Falagas ME. Susceptibility of urinary tract bacteria to fosfomycin. Antimicrob Agent Chemother. 2009;53:4508-10.
- Garau J. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum beta-lactamases: fosfomycin, nitrofurantoin and tigecycline. Clin Microbiol. 2008;14:198-202.
- Comite de L'antibiogramme de la Societe Française de Microbiologie, Recommendations 2010 <http://www.sfm-microbiologie.org>
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-Third Informational Supplement. CLSI Document M100-S23. PA: CLSI, 2013.
- Ramphal R, Ambrose PG. Extended spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: Current data. Clin Inf Dis. 2006;42:164-72.
- Emody L, Kerenyi M, Nagy G. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli*. Int J Antimicrob Agent. 2003;22:29-33.
- Kumar S, Parvathi A, Hernandez RL, Cadle KM, Varela ME. Identification of a novel UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase (MurA) from *Vibrio fischeri* that confers high fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. Arch Microbiol. 2009;191:425-9.
- Sirmatel F. Nitrofurantoinler, Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (eds). Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler, 2. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2008:489-96.
- Bayram Y, Eren H, Berktaş M. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı ve GSBL pozitif ve negatif *Escherichia coli* suşlarının fosfomisin ve diğer antimikrobiyallere duyarlılık paterni, ANKEM Derg. 2011;25:232-6.
- Uyanık H, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği, ANKEM Derg. 2009;23:172-6.
- Pullukcu H, Aydemir S, Taşbakan MI, Sipahi OR, Çilli F, Tünger A. Is there a rise in resistance rates to fosfomycin and other commonly used antibiotics in *Escherichia coli*-mediated urinary tract infections? a perspective for 2004-2011. Turk J Med Sci. 2013;43:537-41.
- Köken G, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Yılmaz M. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin trometamol etkinliği. ANKEM Derg. 2008;22:23-7.
- Liu HY, Lin HC, Lin YC, Yu SH, Wu WH, Lee YJ. Antimicrobial susceptibilities of urinary extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to fosfomycin and nitrofurantoin in a teaching hospital in Taiwan. Microbiol Immunol Infect. 2011;44:364-8.
- Meier S, Weber R, Zbinden R, Ruef C, Hasse B. Extended-spectrum β-lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. Infection. 2011;39:333-40.
- Tansarli GS, Athanasiou S, Falagas ME. Evaluation of antimicrobial susceptibility of *Enterobacteriaceae* causing urinary tract infections in Africa. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:3628-39.
- Bozkurt Ö F, Kara C, Akarsu S, Çağlar M, Ünsal A. Semptomatik idrar yolu enfeksiyonu olan kadınların tedavisinde tek doz fosfomisin etkinliğinin siprofloksasin ile karşılaştırılması. Türk Üroloji Dergisi. 2008;34:360-2.
- Pullukcu H, Taşbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* -related lower urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2007;29:62-5.
- Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? Int J Antimicrob Agents. 2003;22 Suppl 2:79-83.
- Taşbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S. Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infection. Int J Antimicrob Agents. 2012;40:554-6.
- Pfaller MA, Segreti J: Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum beta-lactamases. Clin Infect Dis. 2006;42:153-63.
- Gür D. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar: Epidemiyolojisi ve tanı. İçinde: Arman D, Ünal S (eds). Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen Enfeksiyonlar. 2. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009:83-100.
- Akova M. Genişletilmiş spektrumlu Beta-laktamazlar ve klinik önemi, In: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D, (eds). Önemli ve Sorunlu Gram-negatif Bakteri Enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004:85-95.
- Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended spectrum betalactamases producing *E. coli* and *K. pneumoniae*. Clin Inf Dis. 2001;33:1288-94.
- Lautenbach E, Patel BJ, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis. 2001;32:1162-71.
- Fuchs CP, Barry LA, Brown SD. Fosfomycin tromethamine susceptibility of outpatient urine isolates of *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* from ten North American medical centres by three methods. J Antimicrob Chemother. 1999;43:137-40.
- Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A. İdrarda Üreyen *Escherichia coli*'lerin Geniş Spektrumlu Beta Laktamazlar Yönünden İrdelenmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2006;13:249-52.