İDRAR ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN BAKTERİYEL PATOJENLERİN DAĞILIMI VE GSBL POZİTİF VE NEGATİF *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARININ FOSFOMİSİN VE DİĞER ANTİMİKROBİYALLERE DUYARLILIK PATERNİ

Yasemin BAYRAM¹, Hayriye EREN¹, Mustafa BERKTAŞ²

¹Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, VAN

²Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, VAN

ÖZET

Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı'na 2010 yılında kliniklerde yatan ya da ayaktan polikliniklere başvuran erişkin hastalardan alınan idrar örneklerinden anlamlı üreme olan 600 izolat değerlendirmeye alınmıştır. En sık izole edilen mikroorganizmalar sırasıyla *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* ve *Proteus spp.* olmuştur. Toplam 375 *E.coli* suşu çalışmaya alınmış ve bunların % 29.9'u GSBL pozitif bulunmuştur. Amikasin, imipenem ve meropenem GSBL pozitif veya negatif *E.coli* suşlarının tümüne etkili iken, fosfomisin GSBL pozitif ve negatif suşlarda % 85 ve % 95, nitrofurantoin ise % 82 ve % 90 oranında etkili olmuştur. GSBL pozitif suşlarda amikasin, imipenem ve meropenem dışındaki antibakteriyellere duyarlılık, GSBL negatif suşlara göre ileri derecede anlamlı olacak şekilde daha az bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: *Escherichia coli*, fosfomisin, GSBL, üriner sistem infeksiyonları

SUMMARY

Distribution of Bacterial Pathogens in Urine Samples and Resistance Patterns of ESBL positive and negative *Escherichia coli* Isolates against Fosfomycin and other Antimicrobials

Six hundred of urine samples sent to Van Training and Research Hospital Central Laboratory from adult inpatients and outpatients in 2010, were found to have microorganisms in significant numbers. The most frequently isolated microorganisms were *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* and *Proteus spp.* A total of 375 *E.coli* strains were isolated and 29.9 % of them were found to be ESBL positive. Amikacin, imipenem and meropenem were found to be effective against all *E.coli* isolates, fosfomycin was found to be effective for 85 % of ESBL positive and 95 % for ESBL negative isolates. Nitrofurantoin was found to be effective against 82 % of ESBL positive isolates and 90 % of ESBL negative isolates. The susceptibility of *E.coli* strains to antibacterials were found significantly lower in GSBL positive strains when compared with negative ones except amikacin, imipenem and meropenem.

Keywords: ESBL, *Escherichia coli*, fosfomycin, urinary tract infections

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonları, yaygın antibiyotik kullanımını gerektiren infeksiyon hastalıklarından biri olup toplum veya hastane kökenli infeksiyonlar içinde ilk sırada yer almaktadır^(2,3). Başta *Escherichia coli* olmak üzere *Enterobacteriaceae* ailesinden Gram negatif bakteriler en sık izole edilen etkenler olarak karşımıza çıkmaktadır⁽⁵⁾.

Gram negatif bakterilerde beta-laktamaz üretimi beta-laktam antibiyotiklere direncin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Beta-laktamaz enzimi üretiminde aşırı artış ve mutasyon sonucu ortaya çıkan geniş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) penisilinleri, dar ve geniş spektrumlu sefalosporinleri ve monobaktamları (aztreonam) hidroliz etme yeteneğindedir^(1,13,16). Bu durum yeni tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesini gerekli kılmakta ve bu direnç artışı

İletişim adresi: Yasemin Bayram, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, VAN

Tel: (0432) 215 76 04; GSM: (0535) 544 94 97

e-posta: dryaseminbayram@yahoo.com

Alındığı tarih: 05.09.2011, yayına kabul: 21.11.2011

nedeniyle üriner sistem infeksiyonlarında kültür yapılarak antimikrobiyallere direnç durumunun gösterilmesi önem taşımaktadır⁽⁷⁾. Ampisilin ve trimetoprim/sulfametoksazol (TMP-SXT)'den sonra kısa sürede kinolonlara karşı da dirençli suşların ortaya çıkması fosfomisinin denenmesine yol açmıştır^(4,15).

Bu çalışmada, idrar örneklerinde infeksiyon etkeni olarak izole edilen patojenlerin dağılımı, GSBL pozitif ve negatif *E.coli* suşlarının yeni bir alternatif ajan olan fosfomisin ve çeşitli antimikrobiyallere duyarlılığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, 2010 yılında hastanemizin çeşitli servis ve polikliniklerinden Merkez Laboratuvarı'na gönderilen erişkin idrar örneklerinden izole edilen 600 suş retrospektif olarak değerlendirmeye alınmıştır. Hastalardan steril şekilde alınmış orta akım idrar örnekleri, kantitatif incelenme için kalibre öze ile % 5 koyun kanlı agar ve EMB besiyerine ekilmiş ve etüvde 16-24 saat süre ile 36.5-37°C'de enkübe edilmiştir. Bu süre sonunda $\geq 10^5$ cfu/ml üreme saptanan suşların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde Phoenix (Becton Dickinson, ABD) otomatize cihazından yararlanılmıştır.

Phoenix expert sistem, GSBL direnç mekanizmasını, CLSI standartlarını temel alarak, buyyon mikrodilüsyon metoduyla tespit etmekte ve GSBL pozitif suşları penisilin, sefalosporin (sefamisin grubu hariç) ve aztreonama duyarlı veya orta duyarlı olarak tespit ettiğinde de sonucu dirençli olarak değiştirmektedir. BD Phoenix GSBL saptama yöntemi, GSBL ürettiği genotipik olarak doğrulanan suşların % 90'ından daha büyük kısmında GSBL üretimini saptayabilmekte ve sonuçlar genellikle altı saat içinde çıkmaktadır. Bu yöntem; *Klebsiella* spp. ve *E. coli*'ye ilaveten, *Enterobacter*, *Proteus* ve *Citrobacter* spp. suşlarında da GSBL üretimini büyük bir doğrulukla saptayabilmektedir⁽¹⁸⁾.

GSBL pozitif ve negatif suşların antibiyotik duyarlılıkları arasındaki farkın istatistik olarak belirlenmesinde Z testi ile oran karşılaştırması yapılmıştır.

BULGULAR

İzole edilen 600 suşun 375 (% 62.5)'i *E.coli*, 54 (% 9)'u *Klebsiella* spp., 30 (% 5)'i *Proteus* spp., 30 (% 5)'i *Candida* spp., 24 (% 4)'ü *Streptococcus* spp., 18 (% 3)'ü *Enterococcus* spp., 69 (% 11.5)'i diğer (*Pseudomonas* spp., koagülaz negatif stafilkok, *Staphylococcus aureus*, *Morganella* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp.) türler olarak tanımlanmıştır.

En sık izole edilen tür olarak bulunan *E.coli* suşlarında (n:375) GSBL üretimi 112 suşta (% 29.9) pozitif olarak saptanmıştır. İzole edilen tüm *E.coli* suşları amikasin, imipenem ve meropenem duyarlı bulunmuştur. Fosfomisine duyarlılık oranları, GSBL pozitif ve negatif suşlarda sırasıyla % 85 ve % 95 bulunmuş, fosfomisinin amikasin, imipenem ve meropenemden sonra en etkili antibiyotik olduğu görülmüştür.

E.coli suşlarına diğer antibiyotiklerin etkisi incelendiğinde özellikle GSBL pozitif suşlarda duyarlılığın daha az olduğu saptanmıştır. GSBL pozitif ve negatif suşlar arasında direnç saptanmayan amikasin, imipenem ve meropenem yanında her iki grupta nitrofurantoin karşı elde edilen duyarlılık farkı istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunların dışında denenen bütün antimikrobiyallere GSBL pozitif suşlarda daha düşük düzeyde bulunan duyarlılık farkı istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. GSBL pozitif ve negatif *E.coli* suşlarında antibiyotiklere duyarlılık oranları tabloda verilmiştir (Tablo). Sefazolin ve ampisilin için GSBL pozitif suşların tamamı raporlarda dirençli olarak bildirilmiştir.

Tablo. GSBL pozitif ve negatif *E.coli* suşlarında antibiyotiklere duyarlılık [n (%)].

Antibiyotik	GSBL pozitif n:112	GSBL negatif n:263	p
Amikasin	112 (100)	263 (100)	
İmipenem	112 (100)	263 (100)	
Meropenem	112 (100)	263 (100)	
Fosfomisin	95 (85)	250 (95)	< 0.05
Nitrofurantoin	92 (82)	236 (90)	0.062
Piperasilin/tazobaktam	66 (59)	225 (86)	< 0.001
Siprofloksasin	41 (37)	235 (89)	< 0.001
Norfloksasin	38 (34)	236 (90)	< 0.001
TMP-SXT	25 (22)	173 (66)	< 0.001
Sefazolin	12 (11)	228 (87)	< 0.001
Amoksisilin/klavulanat	12 (11)	194 (74)	< 0.001
Ampisilin	12 (11)	147 (56)	< 0.001

TARTIŞMA

İdrar yolu infeksiyonları tüm dünyada oldukça yaygın olarak görülen infeksiyonlardır^(7,9). Çoğu idrar yolu infeksiyonlarına intestinal sistem florasında bulunan mikroorganizmalar neden olmaktadır. Etken olarak en sık izole edilen bakteri *E.coli* olup hastane kaynaklı olmayan infeksiyonlarda yaklaşık % 80 sıklıkta etken olmaktadır. Bunu *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. ve *Proteus* spp. gibi diğer Gram negatif bakteriler takip etmekte ve herbiri % 3 ve % 5 oranında izole edilebilmektedir. Gram pozitif bakterilerden ise özellikle koagülaz negatif stafilokoklar ve enterokoklara sık olarak rastlanmaktadır. Hastane kaynaklı infeksiyonlardan *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* ve diğer dirençli bakteriler de sorumlu olabilmektedir⁽²⁰⁾.

Ayata ve ark.⁽²⁾ ayaktan ve yatan hastalardan en sık izole ettikleri ilk üç etkeni, iki grupta toplam olarak, *E.coli* % 55.8, *Klebsiella pneumoniae* % 16, *Enterobacter* spp. % 9.7 olarak tespit etmişlerdir. Gazi ve ark.⁽¹²⁾ ise bu oranları *E.coli*'de % 74.9, *K.pneumoniae*'de % 12, *Pseudomonas* spp.'de % 5 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda da en sık izole edilen etken % 62.5 oranı ile *E.coli* olmuş, bunu *Klebsiella* spp. (% 9), *Proteus* spp. (% 5) ve *Candida* spp. (% 5) izlemiştir. Farklı merkezlerde yapılan çalışmalara göre değişik oranlarda bildirilmekle birlikte *E.coli* ve *Klebsiella* spp'nin idrar yollarından en sıklıkla izole edilen etkenler olarak önemini koruduğu görülmektedir. Bu iki bakteriden sonra en sık izole edilen türler, çalışmadaki yatan ve ayaktan hastaların sayısına göre değişkenlik göstermektedir.

1980'lerin başlarından itibaren üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın olarak kullanıma girmesinden sonra GSBL üreten bakteriler rapor edilmiştir. GSBL ilk olarak *K.pneumoniae*'de saptanmış ve daha sonra da çoğunluğu *Enterobacteriaceae* ailesi içinde bulunan farklı türlerde bildirilmiştir. GSBL varlığında tüm penisilinlere, sefalosporinlere (sefamisinler hariç) ve monobaktamlara karşı direnç gelişmektedir. Bu durum tedavi başarısını etkilemekte ve GSBL üretiminin belirlenmesini zorunlu kılmaktadır⁽⁶⁾.

Son yıllarda GSBL üretim sıklığını araştıran yayınlar incelendiğinde farklı oranlar bildi-

rilmektedir. Pullukçu ve ark.⁽¹⁹⁾ yatan ve poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole ettikleri *E.coli* suşlarında GSBL üretimini ortalama % 19.7 olarak, Kart Yaşar ve ark.⁽¹⁵⁾ % 25, Uyanık ve ark.⁽²²⁾ % 26, Mengeloğlu ve ark.⁽¹⁷⁾ ise % 32 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda *E.coli* suşları için bulunan % 29.9'luk GSBL pozitiflik oranı ülkemizdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında benzer olduğu gözlenmiştir.

Farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda üriner sistem infeksiyonlarında kullanılan antimikrobiyallere giderek artan oranda direnç görülmektedir. Özellikle toplumdan kazanılmış komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarında ampirik antimikrobiyal tedaviye başlama, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ve GSBL üretimi sayesinde tedavide öncelikli tercih edilen ampisilin, amoksisilin, trimetoprim/sulfametoksazol ve kinolonlara karşı direnç hızla artmaktadır^(6,10,11). Çetin ve ark.⁽⁸⁾ erişkin hastalardan izole edilen *E.coli* suşlarında ampisiline % 27, amoksisilin/klavulanata % 63, trimetoprim/sulfametoksazole % 53, siprofloksasin ve levofloksasine % 66, ofloksasine % 61 oranında duyarlılık bildirmişlerdir. Çalışmamızda GSBL pozitif ve negatif *E.coli* suşlarında duyarlılık oranları ampisiline % 11 ve % 56, amoksisilin/klavulanata % 11 ve % 74, trimetoprim/sulfametoksazole % 22 ve % 66, siprofloksasine % 37 ve % 89 ve norfloksasine % 34 ve % 90 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda en etkili antibiyotikler, dirençli suşa rastlanmayan karbapenemler ve amikasin olarak bulunmuştur. Duman ve ark.⁽¹¹⁾ yatan ve ayaktan hasta grubunda en etkili antibiyotikleri amikasin ve imipenem olarak tespit etmişlerdir. Bu durum karbapenemlerin GSBL'lere karşı dirençli olmalarına ve amikasinin ise eskiye nazaran daha az kullanılmasına bağlanmıştır.

Son yıllarda çoklu ilaca dirençli (geniş spektrumlu beta-laktamaz ve/veya metallo-beta-laktamaz üreten) bakteri sorununun sürekli artış göstermesi, fosfomisin bu infeksiyonların tedavisinde alternatif bir ajan olarak tekrar ele alınmasına neden olmuştur. Fosfomisin birçok Avrupa ülkesinde uzun süredir kullanımına karşın, ülkemizde klinik kullanıma yakın zamanda girmiştir. Oral yoldan verilmesinden

sonra idrarda yüksek seviyelere ulaşması ve serum yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle *E.coli* ve *Enterococcus faecalis* tarafından oluşturulan idrar yolu infeksiyonlarının tek doz tedavisinde önemli yer tutmaktadır⁽⁴⁾. Mengeloğlu ve ark.⁽¹⁷⁾, Uyanık ve ark.⁽²²⁾, Taşbakan ve ark.⁽²¹⁾ idrar yolu infeksiyon etkeni olarak izole ettikleri *E.coli* suşlarında fosfomisine GSBL pozitif ve negatif hiçbir suşta direnç saptamamışlardır. Kart Yaşar ve ark.⁽¹⁵⁾ komplike üriner sistem infeksiyonlarından izole ettikleri GSBL pozitif ve negatif *E.coli* suşlarında duyarlılık oranlarını sırasıyla % 95 ve % 98 olarak elde etmişler ve siprofloksasine dirençli *E.coli* suşları ile infekte komplike üriner sistem infeksiyonlu hastalar için fosfomisini alternatif bir tedavi seçeneği olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda amikasin ve karbapenemlerden sonra en etkili antibiyotik olarak fosfomisin bulunmuş, duyarlılık oranları GSBL pozitif ve negatif suşlarda sırasıyla % 85 ve % 95 olarak saptanmıştır. Aradaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur.

Nitrofurantoinin son yıllarda kullanımı azalmış olup günümüzde birçok antibiyogram sonucunda bildirilmemektedir. Ancak direnç oranlarındaki artış göz önünde bulundurulduğunda fosfomisin ve amikasin ile birlikte tekrar gündeme gelmiştir⁽¹⁹⁾. Kalem ve ark.⁽¹⁴⁾ suşların % 84,8'ini, Pullukçu ve ark.⁽¹⁹⁾ ise GSBL pozitif ve negatif suşlarda sırasıyla % 77 ve % 93'ünü nitrofurantoin duyarlı ve iki grup arasındaki direnç farkını istatistik olarak anlamlı bulmuşlardır. Çalışmamızda ise GSBL pozitif ve negatif suşlarda nitrofurantoin duyarlılık sırasıyla % 82 ve % 90 olarak bulunmuş ve farkın istatistik olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda piperasilin/tazobaktam ve sefazoline karşı farklı oranlarda duyarlılık bildirilmektedir. Çalışmamızda GSBL pozitif ve negatif suşlarda piperasilin/tazobaktama % 60 ve % 86, sefazoline karşı ise % 11 ve % 87 oranında duyarlılık elde edilmiştir.

Sonuç olarak, üriner sistem infeksiyonu olduğu düşünülen hastaların tedavisi sırasında direnç gelişimini engellemek için doğru antimikrobiyalin seçimi önemlidir. GSBL negatif suşlara kıyasla pozitif suşlarda elde edilen düşük duyarlılık oranları *E.coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları belirlenirken GSBL üretimi-

nin belirlenmesini de zorunlu kılmaktadır. Tedavi seçeneklerinin az olduğu dirençli suşlarla oluşan infeksiyonların tedavisinde fosfomisin ve nitrofurantoin iyi birer seçenek olabilecek gibi görülmektedir. Ülkemizdeki komplike olmayan olgularda direnç oranları dikkate alınarak ampirik antibiyotik seçimi yapılmalı, komplike hastalarda ise tedavi antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçlarına göre verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Akyar I, Kocagöz S, Kocagöz T ve ark. Beş yılda izole edilen 15434 *Escherichia coli* ve 3178 *Klebsiella* spp. suşunda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin yıllara, kliniklere ve örnek türlerine dağılımı, *ANKEM Derg* 2010; 24(1):34-41.
2. Ayata A, Yorgancigil B, Aydemir M, Öktem F, Çetin H, Örmeci AR. Çocukluk çağı idrar yolu infeksiyonlarından izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılığı, *İnfeksiyon Derg* 1998;12(1):9-11.
3. Barisic Z, Babic-Erceg A, Borzic E, Zoranic V, Kaliterna V, Carev M. Urinary tract infections in South Croatia: aetiology and antimicrobial resistance, *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 2):61-4.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(03\)00233-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00233-4)
4. Baylan O. Fosfomisin: dünü, bugünü ve geleceği, *Mikrobiyol Bült* 2010;44(2):311-21.
PMid:20549968
5. Chomarat M. Resistance of bacteria in urinary tract infections, *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(4): 483-7.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00281-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00281-8)
6. Colodner R. Extended-spectrum beta-lactamases: a challenge for clinical microbiologists and infection control specialists, *Am J Infect Control* 2005;33(2):104-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2004.07.010>
PMid:15761410
7. Cormican M, Morris D, Corbett-Feeney G, Flynn J. Extended spectrum beta-lactamase production and fluoroquinolone resistance in pathogens associated with community acquired urinary tract infection, *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;32(4):317-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893\(98\)00113-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893(98)00113-8)
8. Çetin M, Ocak S, Görür S, Avunduk G. Semptomatik üriner sistem infeksiyonlarında üropatojenler ve izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı, *ANKEM Derg* 2006;20(3):169-72.

9. Demirtürk N, Demirdal T, Eldemir H, İnce R, Altındış M. İdrar örneklerinden izole edilen bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005;35(2):103-6.
10. Dieckhaus KD. Urinary tract infections, "Grace C (ed). Medical Magement of Infectious Disease" kitabında s.289-91, Athena (2003).
11. Duman Y, Güçlüer N, Serindağ A, Tekerekoğlu MS. Escherichia coli suşlarında antimikrobiyal duyarlılık ve genişlemiş spektrumlu-beta-laktamaz (GSBL) varlığı, *Fırat Tıp Derg* 2010;15(4):197-200.
12. Gazi H, Sürücüoğlu S, Kurutepe S. İdrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç, *ANKEM Derg* 2007;21(1):19-22.
13. Gupta V. An update on newer β -lactamases, *Indian J Med Res* 2007;126(5):417-27. PMID:18160745
14. Kalem F, Gündem NS, Aslan U, Tuncer İ. İdrar örneklerinden izole edilen Escherichia coli suşlarında antimikrobiyal duyarlılığı, *ANKEM Derg* 2008;22(4):193-7.
15. Kart Yaşar K, Pehlivanoglu F, Şengöz G. Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisinin komplike üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen GSBL pozitif Escherichia coli suşlarına etkinliği, *ANKEM Derg* 2011;25(1):12-6.
16. Medeiros AA. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics, *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 1):S19-45. http://dx.doi.org/10.1093/clinids/24.Supplement_1.S19 PMID:8994778
17. Mengeloğlu FZ, Demircan F, Oduncu MK. İdrar kültürlerinden soyutlanan Escherichia coli izolatlarının fosfomisine karşı in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2011;25(2):99-102.
18. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update, *Clin Microbiol Rev* 2005;18(4):657-86. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.18.4.657-686.2005> PMID:16223952 PMCID:1265908
19. Pullukçu H, Taşbakan MI, Aydemir Ş ve ark. İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2006;20(1):26-30.
20. Ronald AR, Alfa MJ. Microbiology of the genitourinary system, "Baron S (ed). Medical Microbiology, 4th ed." kitabında, University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston TX (1996). <http://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8136>
21. Taşbakan MI, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan Escherichia coli suşlarına fosfomisinin in-vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması. *ANKEM Derg* 2004;18(4):216-9.
22. Uyanık MH, 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(4):172-6.