

Akut Nonkomplike Alt Üriner Sistem Enfeksiyonu Olan Hastalarda Fosfomisin-Trometamol ve Siprofloksasinin Etkinliğinin Karşılaştırılması

Comparison Effectiveness of Fosfomysin Trometamol and Ciprofloxacin in Treating Uncomplicated Urinary Tract Infections

Levent ÖZCAN, Serkan YILMAZ, Murat PEKDEMİR, Elif YAKA

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli

ÖZET

Amaç

Akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonları en sık ampirik antibiyotik reçete edilen enfeksiyonlardır. Acil serviste (AS) güvenilir ve etkin bir antimikrobiyal ajan seçimi önemlidir. Bu çalışmanın amacı, acil servise başvuran akut komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda tek doz fosfomisin trometamol (FT) ve 3 gün siprofloksasinin (CP) klinik ve mikrobiyolojik etkinliğinin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu randomize, tek kör, prospektif çalışmada AS'ye semptomları son 72 saat içinde başlayan, dizüri, idrara sıkışma hissi ve sık idrara gitme şikayeti ile başvuran 18-65 yaş kadın hastalar değerlendirildi. Bir grup hasta tek doz FT, diğer grup 3 günlük CP tedavisi aldı. İlk idrar kültürlerinde üreme olan hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Tedaviden sonraki 7.-10. günlerde klinik ve mikrobiyolojik kür değerlendirildi. Tedavi rejimlerinin etkinliği ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular

Çalışmadaki 81 kadının yaş ortalaması 30 ± 2 idi. FT grubunda 40, CP grubunda 41 hasta vardı. En sık izole edilen üropatojen 50 örnekte bulunan *E. coli* idi (%61.3). Klinik olarak iyileşme CP grubunda 38 (%93), FT grubunda 38 (%96) hastada saptandı (χ^2 : 0,347, df: 1, $p=0.275$). Bakteriolojik eradikasyon CP grubundaki hastaların 27 (%65,8), FT grubundaki hastaların 32'sinde (%80) elde edildi (χ^2 : 0,1591, df: 1, $p=0.207$). FT grubunda yalnızca 3 hastada (%7,5) pirozis görülürken CP grubunda 4 hastada (%10) pirozis, 5 hastada (%12) bulantı görüldü.

Sonuç

Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu olan kadın hastalarda tek doz FT ampirik antibiyotik olarak CP kadar etkin ve güvenlidir.

Anahtar sözcükler: Ampirik tedavi; fosfomisin trometamol; idrar yolu enfeksiyonu; siprofloksasin.

SUMMARY

Objectives

Acute urinary tract infection (UTI) is one of the most common infections requiring empirical antibiotic therapy. Selection of efficient and safe antimicrobial agent is important in the emergency department (ED). The aim of this study is to compare the microbiological and clinical efficiency of single-dose fosfomycin trometamol (FT) therapy with a 3-day course of ciprofloxacin (CP) for the treatment of uncomplicated UTI.

Methods

This randomized, prospective, single-blind study evaluated women aged between 18 and 65 years and complaining of dysuria, frequency and urgency in the ED. The onset of symptoms were less than 72 hours before admission to the ED. Patients received either a single-dose FT or 3-day course of CP. Those with positive cultures of mid-stream urine samples constituted study patients. Microbiological and clinical cure were assessed at the test-of-cure visit (7-10 days after completion of therapy). Chi-square tests were used to compare efficiencies of regimens.

Results

Mean age of 81 women included the study was 30 ± 12 . There were 40 patients in the FT group and 41 patients in the CP group. The most common uropathogen isolated was *E. Coli* in 50 subjects (61.3%). Clinical cure was demonstrated in 38 patients (96%) in the FT group and 38 patients (93%) in the CP group (χ^2 : 0,347, df: 1, $p=0.275$). Bacteriologic eradication was achieved in 30 patients (80%) in the FT treated group and 27 patients (65.8%) in the CP treated group (χ^2 : 0,1591, df: 1, $p=0.207$). 3 patients (7.5%) in the FT and 4 patients (10%) in the CP group experienced pyrosis, while nausea was seen in 5 patients (12%) in the CP group as adverse events.

Conclusions

Fosfomycin trometamol therapy was found to be as safe and effective as ciprofloxacin as a first line treatment of acute uncomplicated UTI.

Key words: Empiric therapy; fosfomisin trometamol; urinary tract infection; ciprofloxacin.

Geliş tarihi (Submitted): 25.09.2011 Kabul tarihi (Accepted): 28.09.2011

İletişim (Correspondence): Dr. Serkan Yılmaz. Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Turkey

e-posta (e-mail): serkanyilmaz@kocaeli.edu.tr

Giriş

Akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonları en sık ampirik antibiyotik reçete edilen enfeksiyonlardır.^[1] Akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarında idrar kültürü istemeksizin ampirik antibiyotik başlanması kullanışlı, güvenilir ve bedel etkin bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.^[2] Bununla birlikte antibiyotiklere dirençli bakterilerce meydana getirilen enfeksiyonların artması ampirik antibiyotik reçete edilmesinde güçlükler yol açmaktadır.^[3] Ampirik antibiyotik seçimi zaman içerisinde değişik yaklaşımlar göstermiştir. 1990'larda trimetoprim-sülfometaksazol (TMP-SMX) tercih edilirken, günümüzde florokinolonlar daha sık tercih edilmektedir.^[4]

Bu çalışmanın amacı, acil servise başvuran akut komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda fosfomisin trometamol (FT) ve siprofloksasinin (CP) klinik ve mikrobiyolojik etkinliğinin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu randomize, tek kör, ileri yönelik çalışma 15.07.2009 - 14.07.2010 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'nde gerçekleştirildi. Bu çalışma için Kocaeli Üniversitesi Etik Kurul'undan onay alındı (24.12.2009 tarih, KKAEK-1 sayı ve 2010/1 proje no).

Hasta Seçimi

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi erişkin acil servisine başvuran ve akut komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu tespit edilen 18-65 yaş arası kadın hastalardan, dahil edilme kriterlerine sahip olanlar, dışlama kriterleri bulunmayanlar ve çalışmaya katılmayı kabul edenler çalışmaya alındı (Tablo 1).

Verilerin Toplanması

Acil servise başvuran çalışmaya alınmaya uygun hastalar

araştırmacılar tarafından değerlendirildikten sonra, demografik verileri çalışma formuna kayıt edildi. Hastalar rastgele sayılar tablosuna göre randomize edilerek, bir grup hasta 3 gr tek doz FT, diğer grup günde 2 kez 250 mg CP tedavisi aldı. Hastalar 7-10 gün sonra kontrol edildi ve ilk kültürlerinde üreme olan hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Hastaların semptomları sorgulanıp, kontrol idrar kültürü gönderildi.

İdrar Analizi

İdrar örnekleri standart yöntemine uygun olarak gerekli temizliği takiben orta akım idrarından alındı. Alınan örneklerden tam idrar tahlili yapıldı ve kültüre alındı. İdrar örnekleri standart ölçekli öze kullanılarak %5'lik koyun kanlı agar (bioMérieux, Fransa) ve EMB (eozin metilen mavisi) agara (Oxoid, İngiltere) kantitatif olarak ekildi ve kültürler 18-24 saat 37°C'de aerop koşullarda enkübasyondan sonra değerlendirildi. Üreyen bakterilerin tanımlanmasında koloni görünüşleri, laktöz fermantasyonu, oksidaz ve katalaz testlerinin yanısıra Vitek2 (BioMérieux, Fransa) otomatize sisteminden yararlanıldı. Kültürlerinde 24 saat içinde $\geq 10^5$ koloni/mL üremesi olan hastalar çalışmaya alındı.

Değerlendirilme Kriterleri

Kültürlerden etken olarak soyutlanan bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Mueller-Hinton agarda (Oxoid, İngiltere) Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile incelendi. Duyarlılık testlerinin değerlendirilmesi *Clinical and Laboratory Standart Institute* (CLSI) kriterleri doğrultusunda yapıldı. Kontrol kökeni olarak *Escherichia coli* ATTC 25922 kullanıldı.

Kültüründe $\geq 10^5$ koloni/mL üreme saptanan hastalardan seviz ila onuncu gün kontrol kültürü alındı. Bu aşamada hastanın semptomları sorgulanarak klinik başarı araştırıldı. Kontrol kültüründe üreme olmaması bakterinin antibiyotiğe duyarlı olduğu şeklinde değerlendirilip mikrobiyolojik başarı kabul edildi.

Tablo 1. Çalışmaya alma ve dışlama ölçütleri

Kabul ölçütleri	Dışlama ölçütleri
<ul style="list-style-type: none"> • 72 saatten daha kısa süreli dizüri, pollaküri ve sıkışma hissi • İdrar kültürlerinde $>10^5$ koloni üremesi 	<ul style="list-style-type: none"> • Yan ağrısı, kostovertebral aç hassasiyeti • 38.5°C'den yüksek ateş • Erkek hastalar • Bilinen üriner sistem taş hastalığı ve üriner sistem anomalisi • Yılda üç veya daha fazla idrar yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü • Son iki hafta içerisinde sistemik antibiyotik veya steroid kullanımı • İmmün baskılı bireyler (intravenöz ilaç bağımlıları, kronik karaciğer yetmezliği, renal yetmezlik, malignite, HIV enfeksiyonu olanlar) • Gebe veya laktasyondaki kadınlar • Çalışmada kullanılan ajanlara alerjisi olduğu bilinen hastalar

Tablo 2. Çalışma hastalarının demografik ve klinik özellikleri

	Siprofloksasin (n=41)	Fosfomisin trometamol (n=40)	p
Yaş (Ort±SD)	33±12	28±10	0.056
Başvuru şikayetleri (n, %)			
Disüri	32 (78)	36 (90)	0.349
Sıkışma hissi	27 (66)	29 (72)	0.68
Pollaküri	31 (76)	27 (85)	0.057
Suprapubik ağrı	9 (22)	5 (13)	0.1
Fizik muayene bulguları (n, %)			
Ateş >38°C	7 (17)	5 (13)	0.253
Suprapubik hassasiyet	14 (34)	15 (38)	0.93

Tablo 3. Çalışma hastalarının klinik ve mikrobiyolojik sonuçları

	Siprofloksasin (n=41)	Fosfomisin trometamol (n=40)	p
Mikrobiyolojik sonuç (n, %)			
Eradikasyon	27/41 (65.8)	32/40 (80)	0.238
Persistan enfeksiyon	12/41 (29.2)	8/40 (20)	0.478
Yeni enfeksiyon	2/41 (4.9)	0	0.485
Klinik sonuç (n, %)			
İyileşme	38/41 (92.7)	38/40 (95)	0.977

Verilerin Analizi

Veriler Medcalc Turkey (versiyon 11.5.1) programı ile analiz edildi. Demografik veriler ortalama±standart sapma ve yüzde ile ifade edildi. İlaç grupları arasında ilk kültürlerinde üreme olan hastalar çalışma grubunu oluşturdu, yan etki düzeyleri ki-kare testi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Acil servise 72 saatten daha kısa süreli üriner şikâyetler ile başvuran 158 hasta değerlendirildi. Seksen beş hastaya CP, 73 hastaya FT verildi. Tüm hastalardan idrar kültürü örneği alındı. Beş hastanın idrar kültürü sonuçlarına ulaşılamadı (dipslaytların kuruması, kırılması ve kaybolması gibi nedenlerle). On üç hastanın numuneleri kontaminasyon düşündüren $>10^5$ cfu/mL yoğunluğunda üç ve daha fazla bakteri türü içermesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Yedi hasta kontrol vizitine gelmedi ve kontrol idrar kültürü örneği alınmadı. Kalan 138 hastanın 81'inde idrar kültürlerinde üreme oldu. Bu hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Çalışmaya alınan hastaların 41'i CP, 40'ı FT ile tedavi edilen grupta idi.

Hastalarının yaş ortalaması 30 ± 12 idi. CP grubunda ortalama yaş 33 ± 12 , FT grubunda ise 28 ± 10 idi. Her iki tedavi grubu yaş, başvuru şikâyetleri ve geliş fizik muayene bulguları açısından benzerdi (Tablo 2).

Hastaların ilk vizitlerinde alınan idrar kültürü örneklerinde 79 hastada tek bakteri türü, 2 hastada iki bakteri üremesi oldu (*Escherichia coli* - *Staphylococcus spp.* ve *Escherichia coli* - *Enterococcus faecalis*). İzole edilen bakteriler sıklık sırasına göre şu şekildedeydi: *E. coli* 50 (%61.3), *Streptococcus agalactiae* 18 (%22.5), *Staphylococcus spp.* 3 (%3.8), *Proteus mirabilis* 3 (%3.8), *Enterococcus faecalis* 6 (%7.5), *Klebsiella pneumoniae* 1 (%1.3).

İlk kültür sonuçlarında 20 hastada (%25), bu hastaların da 14'ünde (%70) *E. coli*'ye karşı antibiyotik direnci saptandı. Antibiyotik direnci CP grubunda 7/26 (%27), FT grubunda 7/24'dü (%29).

8.-10. günlerdeki kontrol vizitinde hastaların 76'sında (%93.8) ilk birkaç gün içerisinde semptomların gerilediği ve klinik olarak iyileşmenin CP grubunda 38/41 (%93), FT grubunda 38/40 (%96) olduğu saptandı (Tablo 3). Klinik kür açığı

sından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (χ^2 : 0.347, df: 1, p=0.275).

Hastaların 7.-10. gün kontrol vizitlerinde alınan idrar kültürü örneklerinde CP grubundaki hastaların 27/41'inde (%65.8), FT grubundaki hastaların 32/40'ında (%80) üreme olmadı (Tablo 3). Mikrobiyolojik kür açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (χ^2 : 0.1591, df: 1, p=0.207).

CP grubunda 12/41 (%29.2), FT grubunda 8/40 (%20) hastada persistan enfeksiyon bulundu. Persistan enfeksiyon yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (χ^2 : 0.466, df: 1, p=0.495). Tüm *E. coli* üreyen kültürlerin 14'ünde (%28) persistan enfeksiyon bulundu. CP grubunda iki hastada başka bir bakteri üremesi oldu. FT grubunda enfeksiyon tekrarı olmadı. Kontrol vizitinde elde edilen idrar kültürü örneklerinde üreme olan ve persistan enfeksiyon olarak değerlendirilen hastalar antibiyogram sonuçlarına uygun olarak tedavi edildiler.

Her iki ajanın yan etki profilleri karşılaştırıldığında FT grubunda yalnızca 3 hastada (%7.5) pirozis görüldürken CP grubunda 9 hastada (%22) yan etki görüldü (5 hastada bulantı, 4 hastada pirozis). Tedavi grupları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (χ^2 : 3.125, df: 1, p=0.193).

Tartışma

Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu olan kadın hastalarda tek doz FT tedavisi ile üç günlük CP tedavisinin mikrobiyolojik ve klinik etkilerini değerlendiren bu ileriye dönük çalışmada FT ve CP arasında klinik ve mikrobiyolojik kür açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

İdrar yolu enfeksiyonundan sorumlu patojen mikroorganizma sıklıkla *E. coli*'dir. Dünyada idrar kültürlerinde *E. coli* üreme oranı %75-90,^[1] ülkemizde değişik çalışmalarda ise %65-80 olarak bildirilmiştir.^[5] Bizim çalıştığımız merkezde yapılan bir diğer araştırmada bu oran %57.8 olarak rapor edilmiştir.^[6] Bizim araştırmamızda da en sık karşılaşılan üropatojen *E. coli* idi (%61.3). Bu oran ülkemiz ve dünyadaki sonuçlar ile uyumludur.

Ülkemizde komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde TMP/SMZ ve kinolon grubu antibiyotikler halen en sık kullanılan ajanlardır.^[7] Ancak bu ajanlara karşı direnç oldukça yüksektir. Pekdemir ve arkadaşlarının^[6] yaptığı çalışmada TMP/SMZ ve CP'ye karşı direnç sırasıyla %64.7 ve %37.6 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada hastaların %25'inde antibiyotik direnci saptandı. *E. coli* üreyen suşlarda antibiyotik direnci CP grubunda %27 ve FT grubunda %29 olarak bulundu.

FT tek doz kullanım kolaylığı ve diğer ajanlara giderek artan

direnç gelişimi nedeniyle araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Stein ve arkadaşları^[8] tarafından yapılan çalışmada 300 mg tek doz FT ile beş gün günde iki kez 100 mg nitrofurantoin tedavisi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada her ne kadar klinik kür oranları her iki ajan için benzer ise de (%93 ve %94) nitrofurantoin yüksek erken mikrobiyolojik kür oranı (%86 nitrofurantoin, %78 FT) ile daha etkili bulunmuştur. Minassian ve arkadaşları^[9] yine tek doz FT ile beş gün TMP/SMZ tedavisini karşılaştırmıştır. Bu çalışmada sadece mikrobiyolojik sonuçlar karşılaştırılmış ve her iki ajanın benzer etkinliğe sahip olduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte FT'nin vankomisine dirençli enterokoklar, metisiline dirençli *S. aureus* ve geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten gram negatif basillere karşı etkili olduğu gösterilmiştir.^[10] Çalışmamızda FT ile klinik olarak iyileşme %95, mikrobiyolojik iyileşme %80 olarak bulundu. Karşılaştırıldığı CP'den istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına rağmen daha iyi sonuçlar elde edildi. Bu sonuçlar literatürdeki verilere benzerdir. Ayrıca çalışmamızda etkinliğini değerlendirdiğimiz FT, *European Association of Urology* tarafından ilk tercih edilecek antibiyotik olarak önerilmesine rağmen *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) tarafından nitrofurantoin ve TMP/SMZ den sonra önerilen antibiyotiktir.^[11] IDSA'da FT düşük yan etki profili ve düşük direnç oranları olmasına rağmen diğer ajanlara kıyasla daha düşük etkinliğe sahip olduğu iddia edilmektedir. IDSA beş gün boyunca günde iki kez kullanılacak 100 mg nitrofurantoin monohidrat/mikrokristal ve üç gün boyunca günde iki kez kullanılacak TMP/SMZ (160/800 mg) akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarında ilk tercih edilen antibiyotikler olarak önermektedir.

Daha önce bildirilmiş bazı çalışmalarda CP ile klinik iyileşme %90, mikrobiyolojik iyileşme %80-89'dur.^[12,13] Bizim çalışmamızda ise klinik kür %93, mikrobiyolojik kür %65.8'dir. Çalışmamızda FT ile karşılaştırdığımız CP ile elde ettiğimiz klinik kür oranları literatürde bildirilen oranlar ile uyumludur. Ancak diğer çalışmaların aksine mikrobiyolojik kür oldukça düşüktür. Bu durumun önemli nedenlerinden biri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artan kinolon direncidir.^[14] Bunun yanı sıra ülkemizde yapılan diğer çalışmalar, seçilecek ajanlar hakkındaki önerilere, uygun ajanların rasyonel doz ve tedavi sürelerine sıklıkla uygun davranılmadığını ve sıklıkla polifarmasiye başvurulduğunu göstermektedir.^[7]

İlaçların kullanım kolaylığı hasta uyumu açısından önemlidir. Komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılan ilaçların doz ve kullanım süreleri üzerine daha önce de çalışılmıştır. Araştırmamızda FT ile karşılaştırdığımız CP ile ilgili yapılan araştırmalarda günde iki kez 250 mg CP ve günde tek doz 500 mg CP nin benzer kür oranlarına sahip olduğu bulunmuştur.^[15,16] Bununla beraber azalan tedavi süresinin yan etki insidansını günde iki doz CP ile günde tek doz 3 g FT karşılaştırıldı. Benzer klinik ve mikrobiyolojik kür oran-

ları elde edildi. İstatistik yönden anlamlı olmamakla beraber CP grubunda daha yüksek bir direnç ve yan etki insidansı gözlemlendi.

Daha önce yayımlanan bir çalışmada 5 günlük CP ve tek doz FT karşılaştırılmış ve her iki ajanın düşük yan etki profiline sahip oldukları bildirilmiştir.^[17] Üç günlük CP tedavisi kullandığımız çalışmamızda CP'ye karşı daha yüksek bir yan etki oranı görüldü. FT'ye bağlı yan etki insidansı ile ilgili de literatürde %6.7 ile %26 arasında değişen oranlar bildirilmiştir.^[18,19] Bu farklılıklar bazı çalışmalarda minör yan etkilerin bildirip bazılarında bildirilmemesinden kaynaklanabilir. Bu çalışmada FT grubunda %7.5 ve CP grubunda %22 oranında yan etki bulunmuştur ve bu yan etkilerin tamamı hafif pirozis ve bulantı gibi gastrointesitinal yan etkilerdir. FT grubunda istatistiksel anlamlı olmasa da daha düşük yan etki oranı bulunmuştur.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızda CP ve FT grupları arasında direnç açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamasına karşın, bu sonuçlar sınırlı hasta sayıları ile elde edilmiştir ve çalışma grubu genişletildiğinde farklı sonuçlar elde edilebilir. Çalışmamızın tek merkezli olması diğer bir kısıtlayıcı etkidir. Kontrol vizitine gelmeyen hastalar (%8) sonuçları etkileyebilecek başka bir faktör olarak görülmelidir.

Sonuç

Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu olan kadın hastalarda tek doz FT ile üç günlük CP tedavisi arasında mikrobiyolojik ve klinik kür açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Etkinliği, düşük yan etki profili, kullanım kolaylığı açısından bakıldığında komplike olmayan İYE hastalarında FT'nin ampirik antibiyotik olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmiş(lerdir)tir.

Kaynaklar

1. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:e103-20.
2. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *New Engl J Med* 2002;329:1328-34.
3. Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C, Critchley I, Kelly LJ, Sahm DF. Prevalence of antimicrobial resistance among urinary tract pathogens isolated from female outpatients across the US in 1999. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:121-7.

4. Nicolle L, Anderson PA, Conly J, Mainprize TC, Meuser J, Nickel JC, et al. Uncomplicated urinary tract infection in women. Current practice and the effect of antibiotic resistance on empiric treatment. *Can Fam Physician* 2006;52:612-8.
5. Arslan H, Azap OK, Ergönül 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;56:914-8.
6. Pekdemir M, Yılmaz S, Dündar DO, Uygun M. Acil servisten istenen idrar kültür ve antibiyogramlarının analizi. *Turk J Emerg Med* 2006;6:154-7.
7. Canbaz S, Peksen Y, Tevfik Sunter A, Leblebicioğlu H, Sunbul M. Antibiotic prescribing and urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:407-11.
8. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther* 1999;21:1864-72.
9. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 1998;10:39-47.
10. Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomycin: an old, new friend? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:127-42.
11. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber KG, Tenke P, et al. European Guidelines on Urological Infections available at: <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Urological%20Infections%202010.pdf>.
12. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ* 2004;170:469-73.
13. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:949-55.
14. Aypak C, Altunsoy A, Düzgün N. Empiric antibiotic therapy in acute uncomplicated urinary tract infections and fluoroquinolone resistance: a prospective observational study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2009;8:27.
15. Fourcroy JL, Berner B, Chiang YK, Cramer M, Rowe L, Shore N. Efficacy and safety of a novel once-daily extended-release ciprofloxacin tablet formulation for treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4137-43.
16. Henry DC Jr, Bettis RB, Riffer E, Haverstock DC, Kowalsky SF, Manning K, et al. Comparison of once-daily extended-release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Clin Ther* 2002;24:2088-104.
17. Ceran N, Mert D, Kocdogan FY, Erdem I, Adalati R, Ozyurek S, et al. A randomized comparative study of single-dose fosfomycin and 5-day ciprofloxacin in female patients with un-

- complicated lower urinary tract infections. *J Infect Chemother* 2010;16:424-30.
18. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1999;29:745-58.
19. Naber KG, Thyroff-Friesinger U. Fosfomycin trometamol versus ofloxacin/co-trimoxazole as single dose therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in females: a multicentre study. *Infection* 1990;18 Suppl 2:S70-6.