

3. TRİMESTERDEKİ SEMPTOMATİK VE ASEPTOMATİK BAKTERİÜRİSİ OLAN GEBELERDE FOSFOMİSİN TROMETAMOL İLE AMOKSİSİLİN-KLAVULANİK ASİT ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Süleyman AKARSU¹, Cengiz KARA², Ömer Faruk BOZKURT², Zeynep ÇİZMECİ³, Nermin AKDEMİR¹, Ali ÜNSAL²

¹ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

² Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

³ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, 3.trimesterdeki semptomatik ve asemptomatik bakteriürisi olan gebelerde tek doz fosfomisin trometamol ve 7 gün amoksisilin-klavulanik asit tedavileri karşılaştırılarak, klinik etkinlikleri değerlendirildi.

Gereç ve yöntemler: 3. trimesterdeki asemptomatik ve semptomatik bakteriürisi olan 85 gebede tek doz 3 gr fosfomisin trometamol ile 7 günlük 675 mg amoksisillin-klavulanik asitin klinik etkinliği karşılaştırılmıştır. Dört farklı gruba ayrılan hastalardan asemptomatik bakteriürisi olanlara (Grup 1) ve semptomatik bakteriürisi olanlara (Grup 3) tek doz fosfomisin trometamol verilirken; asemptomatik bakteriürisi olanlara (Grup 2) ve semptomatik bakteriürisi olanlara (Grup 4) 7 günlük amoksisilin-klavulanik asit verildi. Tedaviden önce ve 1 hafta sonra mikrobiyolojik değerlendirme (idrar analizi ve kültürü) ile rutin biyokimyasal testler yapılarak ilaçların yan etkileri kaydedildi. Hastaların başlangıçta varolan üriner şikayetlerinin kaybolması klinik başarı, ilk pozitif idrar kültüründen 7 gün sonra yapılan idrar kültüründe üreme olmaması ise bakteriyolojik eradikasyon olarak kabul edildi.

Sonuçlar: Her dört grupta da idrar kültürlerinde en fazla tespit edilen mikroorganizma Escherichia coli olup fosfomisin trometamol ile tedavi edilen hastaların % 95 -%100'de sırasıyla Grup 1 ve 3, amoksisillin-klavulanik asit ile tedavi edilenlerin % 95 -% 90'da sırasıyla Grup 2 ve 4'de klinik başarı ve bakteriyel eradikasyon elde edildi. Her iki tedavi de her dört grupta iyi tolere edildi ve ciddi bir yan etki görülmedi. Dört grup arasında tedavideki başarı açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Tartışma: Tek doz fosfomisin trometamol 3.trimester gebelerde hem asemptomatik hem de semptomatik üriner sistem enfeksiyon tedavisinde güvenli ve etkilidir.

Anahtar kelimeler: amoksisilin-klavulanik asit, fosfomisin trometamol, gebelik, üriner sistem enfeksiyonu

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2010; Cilt: 7 Sayı: Sayfa: 107- 12

SUMMARY

THE CLINICAL EFFICACY OF FOSFOMYCIN TROMETAMOL VERSUS AMOXICILLIN-CLAVULANIC ACID IN THE TREATMENT OF SYMPTOMATIC AND ASYMPTOMATIC BACTERIURIA IN 3rd TRIMESTER PREGNANCY

Objective: This study was conducted to assess the clinical efficacy of a single dose of fosfomycin trometamol for the treatment of both asymptomatic and symptomatic bacteriuria in the third trimester of pregnancy compared with a 7-day regimen of amoxicillin-clavulanic acid

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Süleyman Akarsu, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Tel.: (0312) 356 46 96

e-posta: suleymanakarsu@hotmail.com

Alındığı tarih: 20.01.2009, revizyon sonrası alınma: 09.01.2010, kabul tarihi: 16.02.2010, online yayın tarihi:

Material and method: In this study clinical efficiency of single dose of 3 g fosfomycin trometamol and 7 day 675 mg amoxicillin-clavulanic acid were compared on 85 pregnant women in 3rd trimester with symptomatic and asymptomatic bacteriauria. Patients divided into four groups and single dose of fosfomycin trometamol applied on group 1 (asymptomatic bacteriauria patients) and group 3 (symptomatic bacteriauria patients) while 7 day 675 mg amoxicillin-clavulanic acid applied on group 2 (asymptomatic bacteriauria patients) and group 4 (symptomatic bacteriauria patients). Microbiological assessments (urine analyses and culture) and routine biochemical tests were performed before and at 7 days after the administration. No serious side effects have been reported related with both drugs. Negative urine cultures performed 7 days after the initial positive cultures were considered as bacteriological eradication and the absence of the initial urinary symptoms were considered as clinical success.

Results: *Escherichia coli* was the most frequently observed microorganism in urine culture of all four groups with clinical success and bacterial eradication of 95-100% of the patients treated with fosfomycin trometamol in groups 1 and 3, respectively and 95-90% of the patients treated with amoxicillin-clavulanic acid in groups 2 and 4, respectively. Both treatments were well tolerated in all groups without any serious side effects. No significant difference was detected between the success rates of both drugs.

Conclusion: A single dose of fosfomycin trometamol is a safe and effective alternative in the treatment of both asymptomatic and symptomatic urinary tract infections in the third trimester of pregnancy.

Key words: amoxicillin-clavulanic acid, fosfomycin trometamol, pregnancy, urinary tract infection

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Vol: 7 Issue: Pages: 107- 12

GİRİŞ

Her yıl dünyada 150 milyonun üzerinde üriner enfeksiyon olgusu görülmektedir⁽¹⁾. Asemptomatik bakteriüri, semptomlar olmadan üriner sistemde bakteri varlığıdır⁽²⁾. Parite, ırk ve sosyoekonomik durumla değişmekle birlikte gebelikteki prevalansı %2 ile %7 arasında değişmektedir⁽³⁾. Tedavi edilmediğinde olguların yaklaşık %25’de akut semptomlar gelişir⁽⁴⁾. Semptomatik bakteriüri gebelerin %1-2’sinde görülür⁽⁵⁾.

Gebelikte sık olarak rastlanan üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) erken teşhis ve tedavi edilmelidir. Gebelikte ÜSE tedavi edilmediğinde piyelonefrit, düşük doğum ağırlığı, prematürite, preterm doğum, hipertansiyon/preeklampsi, maternal anemi, amniyonit ve yenidoğanda B grubu streptokok enfeksiyonlarına yol açabilmektedir⁽⁶⁻⁸⁾. Erken doğumların yaklaşık olarak %40’da tedavi edilmemiş ÜSE rol oynamaktadır⁽⁹⁾. B grubu streptokok ile oluşan gebe ÜSE’leri perinatal fetüse geçebilmekte ve yenidoğanda sepsis, pnömoni, menenjit ve ölüme sebep olabilmektedir⁽¹⁰⁾.

Asemptomatik bakteriüri gebelerin yaklaşık 1/3’ünde sistit görülmekte ve bu tedavi edilmediğinde % 30 oranında piyelonefrit ile sonuçlanmaktadır⁽¹¹⁾. Bundan dolayı gebelikte tespit edilen ÜSE’nin erken teşhis ve tedavisi, gelişebilecek olası piyelonefrit atağı ve erken doğumu önleme açısından son derece

önemlidir. Bunun yanı sıra hem annede hem de fetüste oluşabilecek toksisiteden kaçınmak için tedavi mümkün olduğunca kısa süreli olmalıdır. Gebelikte alt ÜSE’de 3, 5 ve 7 günlük antibiyotik tedavilerini tek doz fosfomisin trometamol ile karşılaştıran pek çok çalışmada uzun süreli tedavilerin kısa süreli tedavilere bir avantajı saptanmamıştır⁽¹²⁻¹⁸⁾.

Gebelik sırasında oluşan ÜSE tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından önerilen antimikrobiyal ajanlar penisilin, oral sefalosporinler ve fosfomisin trometamoldür. Fosfomisin trometamol, fosfonik asit derivatives olup bakterisidal etkiye sahip geniş spektrumlu bir antibiyotiktir⁽¹⁹⁻²¹⁾. Pürivil transferazı inhibe ederek bakteri hücre duvarının oluşmasına engel olur. İntestinal sistemden emilim süresinin uzun olmasından dolayı oral alımından sonra 36 saat yüksek seviyede terapötik etki gösterir. 3 gr fosfomisin trometamol oral alımını takiben ilk 12 saatte idrarda > 700 mg/l konsantrasyon gösterirken, 24-48 saat süre ile idrarda ortalama 150 mg/l düzeyinde etkin dozda bulunur (MIC 90 = 128 mg/l). Oral yoldan alındıktan sonra tamamına yakını değişmeden idrara geçer ve atılır, çok az bir kısmı (% 0.5’i) safra ile atılır. Böbrekler, mesane, prostat ve seminal vezikülde oldukça yüksek konsantrasyonda bulunur. Buna karşın kardiyovasküler, solunum ve gastrointestinal sistemlere etkisi hemen hiç yoktur⁽²⁰⁾.

Bu çalışmada, asemptomatik ve semptomatik alt

ÜSE olan gebelerde fosfomisin trometamol ve amoksisilin-klavulanik asit'in bakteriyolojik eradikasyon başarıları ve yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırma prospektif, klinik kesitsel tipte planlanmış olup, çalışma kapsamına Temmuz-Aralık 2007 tarihleri arasında Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ile Üroloji polikliniklerine idrar yaparken yanma, sık idrara çıkma, ani idrar yapma hissi ve kasık ağrısı şikayetleri ile başvuran alt ÜSE tespit edilen 3. trimesterdeki 41 gebe ve hiçbir üriner semptomu olmadan iki kez ardışık yapılan idrar kültüründe aynı mikroorganizmanın (100,000 cfu/ml) saptandığı 3. trimesterdeki 44 gebe alındı.

Çalışma grubunun sayıca yeterliliği, gebelerde semptomatik ve asemptomatik alt ÜSE görülme prevalansı esas alınarak^(3,5,22) evrendeki birey sayısının bilinmediği ve parametre olarak oranın ele alındığı formül üzerinden hesaplandı [$n = (t_{1-\alpha})^2(pq)/S^2$]. Buna göre, araştırmada kriterlere uygun en az 31 (30,72) gebe üzerinde yürütüldüğü taktirde gebelerde asemptomatik ve semptomatik bakteriüri prevalansı %95 olasılıkla $2 \pm 5\%$ yani, %2-7 arasında bulunacaktır. Bu nedenle, araştırma kapsamına semptomatik gruptan 41 ve asemptomatik gruptan 44 gebe alınmıştır.

Tedavi edilmediğinde bakteriürisi olan kadınların %20-30'unda genellikle gebeliğin ikinci trimesterinin sonu veya üçüncü trimesterinin başında akut piyelonefrit gelişebilme riski nedeni ile çalışma kapsamına alınan gebelerin 3. trimesterde olması tercih edilmiştir⁽²³⁾.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri alt ÜSE varlığı, piyüri, alınan orta akım idrar kültür sonucunda $>10^5$ CFU/ml bakterinin üremesi idi. Çalışmaya alınan hastalara

mikroskopik idrar analizi, idrar kültürü, antibiyotik duyarlılık testi, hemogram ve rutin biyokimyasal testler ile üriner ultrasonografi (USG) yapıldı.

Belirgin lökositozu, yan ağrısı, yüksek ateşi bulunan ve üst ÜSE düşünülen gebelerin yanı sıra üriner sistem taş hastalığı olan gebeler, gestasyonel diyabeti olan gebeler, diyabetik gebeler ve gebelik öncesi tekrarlayan alt ÜSE öyküsü olan gebeler çalışmaya alınmadılar.

Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra 4 gruba ayrıldı. Çalışmaya başlandığı sırada, çalışma kapsamına alınan tüm hastalarda iki kez ardışık yapılan idrar kültürlerinde ağırlıklı olarak E. Coli olmak üzere bakteriyolojik pozitiflik mevcuttu ve pozitiflik oranları 4 grupta da %100 idi. İzole edilen mikroorganizmalar arasında istatistiksel yönden önemli bir fark saptanmamıştı.

Tedaviden bir hafta sonra hastalara tekrar idrar tahlili ve idrar kültürü ile rutin biyokimyasal testler yapılarak ilaçların yan etkileri kayıt edildi. Hastaların başlangıçta varolan üriner şikayetlerinin kaybolması klinik başarı, ilk pozitif idrar kültüründen 7 gün sonra yapılan idrar kültüründe üreme olmaması ise bakteriyolojik eradikasyon olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler için Mann-Whitney U ve ANOVA testleri kullanıldı, p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında yaş ve gebelik süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). En sık üreyen patojen mikroorganizma her dört grupta da Escherichia coli idi. Her grupta üreyen mikroorganizmaların oranı Tablo I'de gösterilmiştir. İzole edilen mikroorganizmalar arasında istatistiksel

Tablo I: Çalışma Grubunun Yaş ve Gebelik Haftası ile İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Klinik Başarı Yönünden Dağılımı.

	Grup I (n=22)	Grup II (n=21)	Grup III (n=20)	Grup IV (n=21)	p değeri*
Ortalama yaş \pm SD (yıl)	23.2 \pm 2.8	24.1 \pm 3.1	23.4 \pm 2.5	23.8 \pm 2.7	p>0.05
Ortalama gebelik haftası	32.2 \pm 2.2	32.4 \pm 1.8	32.6 \pm 2.2	31.8 \pm 2.5	p>0.05
İzole edilen mikroorganizma					
E. Coli	20/22	21/22	18/20	17/20	p>0.05
Staphylococcus faecalis	1/22	1/22	1/20	2/20	p>0.05
Enterococcus spp.	1/22	-	1/20	1/20	p>0.05
Klinik başarı (%)	95	95	100	90	p>0.05

* İstatistiksel değerlendirmelerde Mann Whitney U ve ANOVA testi kullanılmıştır.

yönden önemli bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grup 1'de %95, Grup 2'de %95, Grup 3'de %100 ve Grup 4'de %90 klinik ve laboratuvar başarıları sağlandı. Grup 1'de 1 hastada *Staphylococcus saprophyticus*, Grup 2'de 1 hastada *Staphylococcus saprophyticus* ve Grup 4'de 1 hastada *Staphylococcus saprophyticus* ve 1 hastada *Enterococcus faecalis* saptanmış ancak tedaviye direnç izlendi. Bu hastalarda parenteral ceftriaxone (1 gr/gün, 5 gün) ile bakteriyolojik eradikasyon sağlandı.

Tedavi başarısı açısından her iki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki ilaç tedavi süresince her dört grupta da iyi tolere edilmiş, Grup 1'de bir hastada alerjik deri döküntüsü (1/22, %4.5), Grup 2 ve 4'de bir hastada vaginal kandidiazis (1/20, %5 ve 1/21, %4.5) dışında ciddi bir yan etki görülmemiştir. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası rutin biyokimyasal değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Hastaların tamamı normal gebelik sürelerini tamamlayarak ÜSE'nin komplikasyonlarından korunmuş, maternal ve fetal komplikasyon gelişmemiştir. %72'si normal vaginal doğum, %38'i sezaryen ile doğum yapmıştır.

TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonu gebelerde en sık rastlanılan medikal sorunlardan biridir. Tüm gebelerin %2-13'ünde asemptomatik bakteriyüri, %1-2'sinde semptomatik bakteriyüri görülür⁽¹⁹⁾. Gebelikte sık olarak görülen ÜSE erken teşhis ve tedavi edilmelidir. Gebelikte görülen ÜSE'nin uygun antibiyotikler ile tedavi edilmesi gebelikte piyelonefrit gelişme riskini azaltmaktadır. Tedavi edilmeyen hastaların % 30'da akut pyelonefrit gelişmektedir⁽¹¹⁾. ÜSE'li gebelerde potansiyel yan etkilerinden dolayı ilaçlar dikkatle seçilmeli ve kullanılmalıdır. Çalışmamızda tek doz 3 gr fosfomisin trometamol ile 7 günlük (675 mg 12 saat ara ile) amoksisillin-klavulanik asid etkinliğini hem asemptomatik hem de semptomatik alt ÜSE'li gebelerde araştırdık. Klinik başarı ve bakteriyolojik eradikasyon yönünden benzer başarı oranları elde ettik.

Gebelikteki üriner sistem enfeksiyonları en sık *Escherichia coli* tarafından oluşturulur. *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, B grubu *Streptococcus*, *Klebsiella pneumoniae* ve nadiren *U. urealyticum* ile *Mycoplasma hominis* de diğer enfeksiyon etkeni ajan patojenlerdir⁽²⁴⁻²⁶⁾. Bizim çalışmamızda gebelerdeki ÜSE ajanı olarak en sık *Escherichia coli* izole edildi

(%90.5).

E.coli en sık görülen üropatojen olmasına karşın trimetoprim ve ampisillin gibi sık kullanılan ajanlara karşı yaklaşık %30-50 oranında direnç gelişir. Fosfomisin trometamole karşı gelişen direnç oranı uzun yıllardır kullanılıyor olmasına rağmen dünya çapında yaklaşık %1 dolayındadır⁽¹⁾. Bizim çalışmamızda fosfomisin trometamol kullanılan hastalarda direnç gelişmemiştir.

Gebelikte meydana gelen fiziksel ve hormonal değişiklikler ÜSE gelişimini kolaylaştırmaktadır. Gebelikteki bası ve hormonal değişikliklerin yol açtığı hidroüreter ve üreterlerdeki staz, mesane boşaltım fonksiyonlarındaki bozulma ve buna bağlı reziduel idrar hacminde artış ayrıca gebelikteki glikozüri ve aminoasidüriye bağlı olarak üriner sistemde bakteriyel kolonizasyona uygun bir ortam meydana gelmesi ÜSE için zemin hazırlayıcı faktörlerdir⁽²⁷⁻²⁹⁾. İleri yaş, çok doğum yapmış olmak, düşük sosyoekonomik düzey, tekrarlayan ÜSE hikayesi, anatomik ya da fonksiyonel üriner sistem anomalisi, diabetes mellitus (DM) ve multiple seks partnerine sahip olmak gebelikteki ÜSE gelişme riskini artırmaktadır⁽²²⁾.

Asemptomatik bakteriyüri olan hastalarda birbiri ardına alınan orta akım idrar örneğinde aynı cins pozitif kültürde $>10^5$ CFU/ml bakteri görülmesi gerekirken, semptomatik bakteriyüri olan gebelerde orta akım idrar örneğinde tek kültürde $>10^3$ CFU/ml bakteri saptanması bazı yazarlar tarafından tanı koyucu olarak kabul edilmektedir⁽²⁹⁾. Biz çalışmamızda idrar kültüründe $>10^5$ CFU/ml bakteri bulunmasını tanı koyucu olarak kabul ettik.

Gebelik sırasında oluşan komplike olmayan ÜSE tedavisinde tek doz da dahil olmak üzere kısa antibiyotik kürleri ile tedavi yapılabilmektedir. Bununla birlikte tekrarlayan ÜSE varsa, piyelonefrit gelişmişse ya da tedaviye rağmen direnç söz konusu ise 7-10 günlük uzun süreli antibiyotik kürleri uygulanabilir⁽¹³⁾. Avrupa Üroloji Derneği'nin 2006 yılı kılavuzunda gebelikte fosfomisin trometamolün kısa süreli tedavide etkin olduğu ve bu tedavinin önerildiği görülmektedir⁽³⁰⁾.

Maternal ve fetal toksisiteden olabildiğince kaçınmak amacıyla gebelikte görülen komplike olmayan ÜSE tedavisinde kısa süreli antibiyotik kürleri ile tedavi yapılabilmektedir. Bayrak ve ark. ikinci trimesterdeki 84 gebede fosfomisin trometamol ile sefuroksim aksetilin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Ortalama yaşı 25.4 yıl olan 44 gebeye tek doz fosfomisin trometamol,

ortalama yaşı 25.2 yıl olan 40 gebeye de günde 2 kez 250 mg 5 gün sefuroksim aksetil vermişler ve başarı oranları sırasıyla %93.2 ile %95 olarak bulunmuştur (2).

Kara ve ark. ortalama gebelik haftası 14.5 olan 21 gebeye tek doz fosfomisin trometamol, ortalama gebelik yaşı 23.7 yıl olan 20 gebeye amoksisillin klavulanik asit 675 mg 12 saat arayla 7 gün oral yoldan vermişler ve tedavi sonrası 10. günde hastalar tekrar değerlendirilmiş. Fosfomisin trometamol grubunda %95.2, amoksisillin klavulanik asit grubunda ise %90 başarı oranları elde edilirken herhangi bir ciddi yan etki tespit edilmemiştir⁽¹⁸⁾.

Çok merkezli yapılan bir çalışmada asemptomatik bakteriürisi olan gebelere tek doz fosfomisin trometamol oral yoldan 7 gün süreyle verilerek 400 mg piperamik asit ile karşılaştırılmış ve benzer başarı oranları bulunmuştur⁽³⁰⁾. Bizim çalışmamızda semptomatik ve asemptomatik bakteriürisi olan 3.trimester gebelerde tek doz fosfomisin trometamol tedavisi literatüre uygun olarak yüksek oranda başarılı bulunmuştur.

Sonuç

Sonuçlarımız asemptomatik ve semptomatik bakteriürisi olan 3.trimester gebelerde tek doz fosfomisin trometamolün 7 günlük amoksisillin-klavulanik asit tedavisi kadar etkili olduğunu göstermektedir. Bunlara ek olarak düşük yan etkisi, düşük maliyet, yüksek hasta uyumu, kullanım kolaylığı ve düşük bakteri direnci nedeniyle 3.trimesterdeki asemptomatik ve semptomatik bakteriürisi olan gebelerde uzun süre kullanımı olan antibiyotiklere göre ilk seçenek olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 79-83.
2. Bayrak Ö, Çimentepe E, İnegöl İ, Atmaca AF, Duvarcı C, Koç A, Turhan NO. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *Int J Urogynecol J* 2007; 18: 525- 9.
3. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 367- 94.
4. Rubenstein JN, Schaeffer AJ. Managing complicated urinary tract infections. The urologic view. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 333- 51.
5. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 537- 43.
6. Morgen KL. Management of UTIs during pregnancy. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2004; 29: 254- 8.
7. Shieve LA, Handler A, Hershov R, Persky V, Davis F. Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and prenatal outcome. *Am J Public Health* 1994; 84: 405- 10.
8. Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 593- 608.
9. Cram LF, Zapata MI, Toy EC, Baker B. Genitourinary infections and their association with preterm labor. *Am Fam Physician* 2002; 65: 241- 8.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): Antimicrobial therapy for obstetric patients. *Int J Gynecol Obstet* 1998; 61: 229- 308.
11. Bass PF, Jarvis JW, Mitchell CK. Urinary tract infections. *Prim Care* 2003; 30: 41- 61.
12. Bailey RR: Review of published studies on single-dose therapy of urinary tract infections. *Infection* 1990; 18: 53- 6.
13. Kremery S, Hromec J, Gulla D. Pefloxacin versus cefuroxime axetil for single therapy of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women. *J Chemother* 1995; 7: 168- 69.
14. Zinner S. Fosfomycin trometamol versus pipemidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. *Chemotherapy* 1990; 10: 146- 9.
15. De Cocco L, Ragni N. Urinary tract infections in pregnancy. Monuril single-dose treatment versus traditional therapy. *Eur Urol* 1987; 13: 108- 13.
16. Kremery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 279- 82.
17. Bayrak Ö, Çimentepe E, İnegöl İ, Ünsal A. Semptomatik bakteriürlü gebelerde fosfomisin trometamol sefuroksim aksetil etkinliğinin karşılaştırılması. *Yeni Tıp Dergisi* 2004; 21: 329- 31.
18. Kara C, Çağlar M, Bozkurt ÖF, Ünsal A. Fosfomisin Trometamol ve Amoksisillin-klavulanik asidin gebelerde üriner enfeksiyon tedavisindeki etkinliğinin karşılaştırılması. *Yeni Üroloji Dergisi* 2007; 31- 5.
19. Stein GE. Single-dose treatment of acute cystitis with fosfomycin tromethamine. *Ann Pharmacother*. 1998; 32: 215- 9.
20. Patel SS, Balfour AJ, Bryson HM. Fosfomycin tromethamine a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs*

- 1997; 53: 637- 56.
21. Mazzei T, Cassetta MI, Fallani S, Arrigucci S, Novelli A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of antimicrobial agents for the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimic Agents* 2006; 28: 35- 41.
 22. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 537- 43.
 23. Uzun Ö. Gebelikte üriner sistem enfeksiyonları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 52- 6.
 24. Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance and therapy of bacteriuria in pregnancy. *Inf Dis Clin North Am* 1997; 11: 593- 608.
 25. Delzell JE Jr, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician* 2000; 61: 713- 21.
 26. Mikhail MS, Anyaegbunam A. Lower urinary tract dysfunction in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50: 675-82.
 27. Connolly AM, Thorp JM. Urinary tract infections in pregnancy. *Urol Clin North Am* 1999; 26(4): 780- 95.
 28. Millar LK, Cox SM. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Inf Dis Clin North Am* 1997; 11: 13- 26.
 29. Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance and therapy of bacteriuria in pregnancy. *Inf Dis Clin North Am* 1997; 11: 593- 608.
 30. Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. *Eur Assoc Urol* 2006.