KARBAPENEMLERDEN EN AZ BİRİNE DİRENÇLİ, GSBL POZİTİF VE NEGATİF *ESCHERICHIA COLI* VE *KLEBSIELLA SPP.* SUŞLARINDA FOSFOMİSİN DUYARLILIĞI

Selahattin ATMACA[®], Salim YAKUT[®], Nida ÖZCAN[®], Tuncer ÖZEKİNCİ[®],
Nezahat AKPOLAT[®], Kadri GÜL[®]

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

ÖZ

Enterobacterales üyelerinde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretimi ve artan karbapenem direnci eski bir antibiyotik olan fosfomisine ilgiyi arttırmıştır. Çalışmada karbapenemlerden (ertapenem, imipenem, meropenem) en az birine dirençli GSBL pozitif ve GSBL negatif *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında fosfomisin duyarlılığı araştırılmıştır.

Bir yıllık periyotta (Ocak-Aralık 2017) çeşitli klinik-yoğun bakım ve poliklinik hastalarından izole edilen karbapenemlerden en az birine dirençli *E.coli* ve *Klebsiella* izolatları çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan 64 *E.coli* suşunda GSBL negatif suşlardaki fosfomisin duyarlılığının (41/43, % 95.3), GSBL pozitif suşlardaki fosfomisin duyarlılığından (17/21, % 80.9) daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak GSBL varlığı ile fosfomisin duyarlılığı arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$)

Klebsiella spp. suşlarında GSBL negatif suşlardaki fosfomisin duyarlılığı (42/53, % 79.2), GSBL pozitif suşlardaki fosfomisin duyarlılığından (16/29, % 55.1) yüksek bulunmuştur. *Klebsiella spp.* suşlarında GSBL varlığı ile fosfomisin direnci arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışmada GSBL pozitif ve GSBL negatif olup çalışılan karbapenemlerden en az birine dirençli toplam *E.coli* suşlarındaki fosfomisin duyarlılığının (% 90.6), *Klebsiella spp.* izolatlarında elde edilen duyarlılığa göre (% 70.7) yüksekliği istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Karbapenem dirençli *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında yüksek fosfomisin duyarlılığı, ilacın idrar yolu dışındaki dirençli enfeksiyonlarda da kullanımını gündeme getirebilir.

Anahtar sözcükler: *Escherichia coli*, Fosfomisin, GSBL, Karbapenem direnci, *Klebsiella spp.*

ABSTRACT

Fosfomycin Susceptibility of ESBL Positive and Negative *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* Resistant to at Least One Carbapenem

Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production and increased carbapenem resistance in *Enterobacterales* members have increased the interest in fosfomycin, an ancient antibiotic. In the study, susceptibility of fosfomycin was investigated in ESBL positive and ESBL negative *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* strains resistant to at least one carbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem).

Carbapenem resistant *E.coli* and *Klebsiella spp.* isolated from various clinics and intensive care units, and outpatients during a one year period (January-December 2017) were included the study.

Of the 64 *E.coli* isolates, fosfomycin susceptibility of ESBL-negative strains (41/43 95.3 %) were higher than ESBL positives (17/21, 80.9 %). However, there was no statistically significant correlation between the presence of ESBL and the sensitivity of fosfomycin ($p>0.05$).

In *Klebsiella spp.*, fosfomycin susceptibility in ESBL negative isolates was 42/53 (79.2 %) with 16/29 (55.1 %) in ESBL positives. The relationship between ESBL and fosfomycin resistance in *Klebsiella spp.* was statistically significant ($p<0.05$).

Fosfomycin susceptibility rates of *E.coli* strains (90.6 %) were higher than *Klebsiella* strains (70.7 %) but the difference was not statistically significant ($p>0.05$).

Fosfomycin can be used in resistant bacterial infections other than urinary tract with its high sensitivity in carbapenem-resistant *E.coli* and *Klebsiella* strains.

Keywords: *Escherichia coli*, Fosfomycin, ESBL, Carbapenem resistance, *Klebsiella spp.*

İletişim adresi: Tuncer Özekinci. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

GSM: (0533) 369 54 11

e-posta: tozekinci@gmail.com

Alındığı tarih: 13.09.2018, Yayına kabul: 09.11.2018

Yazarların Orcid ID noları: S. A. 0000-0002-2730-5793, S. Y. 0000-0003-2675-6677, N. Ö. 0000-0001-6898-7516,
T. Ö. 0000-0003-3475-660X, N. A. 0000-0002-8653-6046, K. G. 0000-0002-8653-6046

GİRİŞ

Enterobacterales üyelerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi ve son yıllarda artan karbapenem direnci tedavi seçeneklerini önemli ölçüde azaltmıştır. Bu durum, halihazırda komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılan fosfomisin, dirençli bakterilerin neden olduğu diğer enfeksiyonlarda da kullanılabileceğine dair çalışmaların literatüre girmesine neden olmuştur^(5,12,16).

Bu çalışmada, enfeksiyon etkeni olarak tanımlanan ve karbapenemlerden en az birine dirençli GSBL pozitif ve GSBL negatif *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında fosfomisin duyarlılığını belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2017-Aralık 2017 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nin çeşitli klinik-yoğun bakım ve polikliniklerden Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen idrar kültür verileri retrospektif olarak incelenmiştir. İdrar örnekleri % 5 koyun kanlı agara (RTA, MEDLAB,Türkiye) kantitatif olarak, Eosine Methylene Blue (EMB) (RTA, MEDLAB, Türkiye) besiyerine seyreltme yöntemi ile ekilerek 24 saatlik inkübasyondan sonra değerlendirilmiştir. Enfeksiyon etkeni olarak izole edilen suşların identifikasyonu MALDI-TOF-MS (Matrix-assisted laser desorption/ionization- time of flight- mass spectrometry, Bruker Daltonics, ABD), GSBL tespiti ve antibiyotik duyarlılık testleri (ADT) ise Phoenix UNMIC-401/ ID Paneli

(Becton Dickinson, ABD) ile yapılmıştır. ADT değerlendirilmesinde EUCAST v.8.0 kriterleri⁽⁸⁾ kullanılmış, orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir. Karbapenem direnci açısından suşların ertapenem, mero-penem ve imipenem duyarlılıkları test edilmiştir.

BULGULAR

Bir yıllık periyotta enfeksiyon etkeni olarak 868 *E.coli* ve 298 *Klebsiella* spp. suşu izole edilmiştir. Toplam 868 *E.coli* suşunun 383'ü (% 44) GSBL pozitif, 485'i (% 56) ise GSBL negatif olarak tanımlanmıştır. GSBL pozitif 383 suşun 21'i (% 5.4), GSBL negatif 485 suşun ise 43'ü (% 8.6) laboratuvarında çalışılan karbapenemlerden en az birine dirençli olarak saptanmıştır. İzole edilen 298 *Klebsiella* spp. suşundan 149'u (% 50) GSBL pozitif olarak belirlenmiştir. Toplam 29 (% 20) GSBL pozitif suş ile 54 (% 36) GSBL negatif suş, çalışılan karbapenemlerden en az birine dirençli olarak saptanmıştır.

En az bir karbapeneme dirençli *E.coli* suşlarında GSBL pozitif ve negatiflerin fosfomisin duyarlılığı Tablo 1'de verilmiştir. *E.coli* izolatlarında fosfomisin duyarlılığı ve GSBL varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 1. Karbapenem dirençli *E.coli* suşlarında fosfomisin duyarlılığı [n(%)].

	Duyarlı	Dirençli	Toplam
GSBL pozitif	17 (81)	4 (19)	21
GSBL negatif	41 (95.3)	2 (4.7)	43
Toplam	58 (90.6)	6 (9.4)	64

En az bir karbapeneme dirençli *Klebsiella* spp. suşları incelendiğinde ise, GSBL negatif izolatlarda pozitif olanlara göre fosfomisin duyarlılığının anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$). *Klebsiella* spp. suşlarının fosfomisin duyarlılık durumları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Karbapenem dirençli *Klebsiella* spp suşlarda fosfomisin duyarlılığı [n(%)].

	Duyarlı	Dirençli	Toplam
GSBL pozitif	16 (55.2)	13 (44.8)	29
GSBL negatif	42 (79.2)	11 (20.8)	53
Toplam	58 (70.7)	24 (29.3)	82

E.coli izolatlarında fosfomisin duyarlılığı % 90.6 (58/64) iken *Klebsiella* spp. izolatlarının % 70.7’sinin (58/82) fosfomisine duyarlı olduğu belirlenmiştir. Toplam *E.coli* izolatlarındaki fosfomisin duyarlılığındaki yükseklik istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Çoklu ilaca dirençli bakteri sorununun sürekli artış göstermesi, bu enfeksiyonlarda kullanılan antibiyotik tedavisinin yeniden gözden geçirilmesini gerekli kılmıştır. 1980’lerde başlayan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz direncine son yıllarda artan karbapenem direnci eklenmiştir⁽¹⁸⁾. *Enterobacteriaceae* üyelerindeki karbapenem direncinin büyük kısmından karbapenemaz enzimleri sorumlu tutulurken porin kaybının eşlik ettiği GSBL ve Amp C enzimi varlığı da karbapenem direnci veya karbapenemlere azalmış duyarlılığa yol açabilmektedir⁽²⁰⁾. Gerek beta-laktam gerekse karba-

penem dirençleri özellikle hastane enfeksiyonlarının tedavisini zorlaştırmakta, yeni tedavi arayışlarını gerekli kılmaktadır^(10,12,16,17).

Birçok Avrupa ülkesinde uzun süredir kullanılmakta olan fosfomisin ülkemizde klinik kullanıma 2010 yılından sonra girmiştir. Oral yoldan verilmesinden sonra idrarda yüksek seviyelere ulaşması ve serum yarılanma süresinin uzun sürmesi nedeniyle başta *E.coli* olmak üzere *Enterobacteriaceae* üyelerinin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Fosfomisin bakteri hücre duvarındaki peptidoglikan tabakasının sentezini engelleyerek bakterisid etki göstermektedir. Ayrıca bakteri fimbrialarının sentezi ve hareket yeteneklerini azaltarak hem Gram pozitif hem de Gram negatif üropatojenlerin üriner sistem epiteline ve idrar kateterlerinin iç yüzeyine yapışmasını ve kolonizasyonunu engellemektedir. Bu anti-adezif özelliğinden dolayı inhibitör konsantrasyonların altında bile terapötik etki gösterebilmektedir. Fosfomisinin klinik kullanımda bir üstünlüğü de kimyasal yapısı ve etkilediği bölgenin farklılığı nedeniyle diğer antibakteriyel ajanlar ile arasında çapraz direncin olmayışı ya da çok nadir gelişmesidir^(3,19).

Ülkemizde kullanıma girmesiyle birlikte özellikle *E.coli* nedenli üriner sistem enfeksiyonlarında fosfomisin trometamolün etkinliğiyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır^(1,2,3,4,11-13,14,15-17,21). Çalışmalar genellikle izole edilen etkenlerin fosfomisin trometamole duyarlılığı ve bu duyarlılık oranlarının diğer antibiyotik gruplarıyla karşılaştırmaya yönelik olmuştur. Bu çalışmalarda araştırmacılar *E.coli*’nin fosfomisine yüksek

oranda duyarlı olduğunu, komplikasyonsuz üriner sistem enfeksiyonlarında iyi bir tedavi seçeneği olduğunu bildirmişlerdir.

Üriner sistem enfeksiyonları başta olmak üzere birçok bakteriyel kökenli enfeksiyon hastalıklarında antibiyotik direnci tedavi seçeneklerini kısıtlamakta, bunun yanı sıra tüm dünyada ve ülkemizde bölgelere göre değişmekle birlikte GSBL sıklığının giderek artması ve bu suşların diğer birçok antibiyotiğe dirençli olması sonucunu getirmektedir^(10,12,17).

Çalışmamızda özellikle GSBL üreten ve üretmeyen karbapenemlere dirençli enfeksiyon etkeni *E.coli* ve *Klebsiella* spp suşlarının fosfomisin duyarlılığını belirlemesi amaçlanmıştır. Üriner sistem enfeksiyonlarına (ÜSE) neden olan Gram negatif enterik bakterilerde GSBL varlığının gösterilmesi tedavi stratejisinin belirlenmesinde ve yönlendirilmesinde önemlidir. GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarında beta laktamlarla birlikte trimetoprim/sülfametoksazol, siprofloksasin, aminoglikozidler ve tetrasikline de direnç gelişme riskinin yüksek olduğunu belirten bazı araştırmacılar, karbapenemlerin tedavi seçenekleri içinde ciddi bir önem arz ettiğini bildirmektedirler⁽¹⁵⁾.

2009 yılında Hoşbul ve ark.⁽¹¹⁾ komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarından izole ettikleri tüm *E.coli* suşlarında fosfomisin trometamol direnç oranını % 0.4 (3/771) saptamışlardır. GSBL pozitif suşlarda % 2 (3/150) oranında direnç tespit ederken, GSBL negatif izolatlarda ise (n:621) fosfomisin trometamol direnci tespit etmemişlerdir. Araştırmacılar ÜSE'li hastaların tedavisinde birinci seçenek olarak düşünö-

len antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı, diğer ÜSE etkeni bakterilerde olduğu gibi *E.coli* suşlarında da artan antibiyotik direncine ve tedavi başarısızlıklarının ampirik tedavide fosfomisin trometamolün iyi bir tedavi seçeneği olabileceğini bildirmişlerdir.

Yaşar ve ark.⁽¹²⁾ 2011 yılında GSBL pozitif ve GSBL negatif *E.coli* izolatlarında fosfomisin duyarlılığını her iki grup için % 95'in üzerinde tespit etmişlerdir. Aktaş ve ark.⁽⁷⁾ 2014'te GSBL pozitif idrar kökenli *E.coli* suşlarının tedavisinde fosfomisinin in vitro etkinliğini araştırdıkları çalışmada GSBL pozitif izolatların % 3'ünde, GSBL negatif izolatların ise % 1'inde fosfomisin direnci saptamışlardır. Çalışmada her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığını tespit etmişlerdir (p:0.356). Tüm dünyada bölgelere göre değişmekle birlikte GSBL sıklığının giderek artması ve bu suşların diğer birçok antibiyotiğe de dirençli olmasının tedavi seçeneklerini sınırlandığını bildiren araştırmacılar fosfomisinin göz ardı edilmemesini ifade etmişlerdir.

2016 yılında Coşkun ve ark.⁽⁶⁾ GSBL pozitif *E.coli* suşlarında fosfomisin duyarlılığını % 90.1, GSBL pozitif *K.pneumoniae* suşlarında fosfomisin duyarlılığını ise % 83.7 olarak saptamışlardır. Çalışmada GSBL pozitif suşların karbapenem direnç oranlarına bakıldığında 71 *E.coli* suşunun tümünün imipeneme duyarlı, sadece bir suşun ertapeneme dirençli; *K.pneumoniae* suşlarının tümünü (n:27) hem ertapeneme hem de imipeneme duyarlı olduğunu belirlemişlerdir. Bir *E.coli* suşunun diğer karbapenemlere duyarlıyken ertapeneme dirençli olmasını karbapenemaz salgılayan suşlarda karşılaşılabilen ve bu suşların saptanmasında dik-

kat edilmesi gereken bir durum olduğunu bildirmişlerdir. GSBL pozitif *E.coli* suşlarındaki fosfomisin duyarlılık oranları karşılaştırıldığında Coşkun ve ark.⁽⁶⁾, Yaşar ve ark.⁽¹²⁾, Aktaş ve ark.⁽⁷⁾ ve Hoşbul ve ark.⁽¹¹⁾ sırasıyla elde ettikleri % 90.1, >% 95, % 97 ve % 98 duyarlılık oranlarının bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz % 80.9 duyarlılık oranından daha yüksek olduğu görülmüştür.

GSBL negatif *E.coli* suşlarındaki fosfomisin duyarlılık oranları karşılaştırıldığında Yaşar ve ark.⁽¹²⁾, Aktaş ve ark.⁽⁷⁾ ve Hoşbul ve ark.⁽¹¹⁾ sırasıyla elde ettikleri >% 95, % 99, % 100 duyarlılık oranlarının bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz % 95.3 duyarlılık oranıyla benzerlik göstermektedir.

GSBL pozitif *Klebsiella* spp suşlarında çalışmamızda elde ettiğimiz % 55.1'lik duyarlılık oranı, Aktaş ve ark.⁽⁷⁾ elde ettiği % 83.7'lik duyarlılık oranından düşük olduğu görülmüştür.

2017 yılında yapılan bir çalışmada, GSBL pozitif ve karbapenemaz salgılayan üç *E.coli*, dört *K.pneumoniae*, üç *E.cloacae* ve bir *C.freundii* suşu ve GSBL negatif iki *E.coli*, bir *E.cloacae* standart suşu kullanılarak fosfomisinin farmakodinamiği araştırılmış. Çalışma sonucunda 0,125 mg/L- 32 mg/L aralığında tüm suşlarda özellikle ilk 8 saatte EUCAST kriterleri içerisinde fosfomisin duyarlılığı tespit edilmiş ancak subkültürlerde minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin yükseldiğini, bunun da fosfomisinin uzun dönem kullanımlarını sınırlayabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte araştırmacılar fosfomisinin intravenöz formu olan fosfomisin disodyumun, çoklu direnç gösteren ve karbapeneme dirençli Gram negatif suşların neden olduğu sistemik ciddi enfeksiyonlarda diğer antibiyotiklerle

tiklerle birlikte kullanılabileceğini önermişlerdir⁽⁹⁾.

Bütün bu veriler doğrultusunda *E.coli* için elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; GSBL negatif suşlardaki fosfomisin duyarlılığının 41/43 (% 95.3), GSBL pozitif suşlardaki fosfomisin duyarlılığından 17/21 (% 80.9) daha yüksek olduğu görülmektedir. *E.coli*'de GSBL varlığı ile fosfomisin direnci arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). *Klebsiella* spp için çalışma verileri değerlendirildiğinde; GSBL negatif suşlardaki fosfomisin duyarlılığı 42/53 (% 79.2), GSBL pozitif suşlardaki fosfomisin duyarlılığından 16/29 (% 55.1), daha yüksek bulunmuştur. *Klebsiella* spp suşlarında GSBL varlığı ile fosfomisin direnci arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

GSBL pozitif veya negatif toplam 64 *E.coli* suşunun 58'inin (% 90.6) fosfomisine duyarlı olması fosfomisin direnci ile ilgili diğer çalışmalar ile de uyumludur. Karbapeneme dirençli izolatlarda fosfomisin duyarlılığının yüksek olması, ayrıca GSBL varlığı ile fosfomisin direnci arasında anlamlı ilişki olmaması, *E.coli* izolatlarında fosfomisinin çapraz dirençten etkilenmediğini göstermektedir. Diğer antibiyotiklere olan dirence bakılmaksızın *E.coli*'ye bağlı komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde iyi bir tercih olmaya devam etmektedir. Fosfomisinin diğer preparatlarının geliştirilmesi, antimikrobiyal ajanın üriner sistem dışı enfeksiyonlarda da kullanım şansını arttırabilir. Bu yüksek etkinliğin daha fazla klinik veri ve in vitro çalışmalarla desteklenmesi önemlidir.

Fosfomisin duyarlılık oranının önceki çalışmalardan daha düşük saptanmasının

bölgesel direnç farklılıklarına veya yıllar içinde hızlı direnç artışına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, fosfomisin'in farklı antibiyotik gruplarına dirençli enfeksiyonların tedavisinde tercih edilebilir iyi bir alternatif seçenek olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak elde ettiğimiz duyarlılık oranlarının önceki çalışmalara oranla nispeten düşük olması bu antibiyotiğe karşı direnç artışı olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışma verilerinin ülkemizin farklı bölgelerinde izole edilen farklı antibiyotik gruplarına dirençli bakteri türlerindeki fosfomisin duyarlılığı ile ilgili araştırmalar için veri olarak değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Afşar İ, Gönül B, Şener AG, Türker M. *Escherichia coli*'nin klinik izolatlarının fosfomisin trometamol ve diğer antibiyotiklere in-vitro duyarlılığı. ANKEM Derg. 2005;19(2):77-9.
2. Aykut Arca E, Karabiber N. Kısa bildiri: Üriner sistem *Escherichia coli* izolatlarının fosfomisin trometamol ve çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul. 2007;41(1):115-9.
3. Baylan O. Fosfomisin: dün, bugün ve geleceği. Mikrobiyol Bul. 2010;44(2):311-21.
4. Bayram Y, Eren H, Berktaş M. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı ve GSBL pozitif ve negatif *E.coli* suşlarının fosfomisin ve diğer antimikrobiyallere duyarlılık paterni. ANKEM Derg. 2011;25(4):232-6. <https://doi.org/10.5222/ankem.2011.232>
5. Blondeau JM. Current issues in the management of urinary tract infections: extended-release ciprofloxacin as a novel treatment option. Drugs. 2004;64(6):611-28. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464060-00004>
6. Coşkun MV, Uyanık H, Ağan İ, Uslu H, Çelebi S. Hastanede yatan hastaların üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarının fosfomisin ve nitrofurantoin duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM Derg. 2016;30(2):37-41. <https://doi.org/10.5222/ankem.2016.037>
7. Çağan Aktaş S, Genç S, Batirel A, Hacıseyitoğlu D, Özer S. CLSI ve EUCAST önerilerine göre genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* idrar izolatlarında fosfomisin duyarlılığı. Mikrobiyol Bul. 2014;48(4):545-55. <https://doi.org/10.5578/mb.8327>
8. EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. <http://www.eucast.org>
9. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum β -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2010;10(1):43-50. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70325-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70325-1)
10. Fransen F, Hermans K, Melchers MJB, Lagarde CCM, Meletiadis J, Mouton JW. Pharmacodynamics of fosfomycin against ESBL- and/or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother. 2017;72(12):3374-81. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx328>
11. Hoşbul T, Ozyurt M, Baylan O, 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.
12. Kart Yaşar K, Pehlivanoğlu F, Şengöz G. Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisin'in komplike üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen GSBL pozitif *Escherichia coli* suşlarına etkinliği. ANKEM Derg. 2011;25(1):12-6. <https://doi.org/10.5222/ankem.2011.12>
13. Köken G, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Yilmazer M. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin trometamol etkinliği. ANKEM Derg. 2008;22(1):23-7.
14. Kurt Ö, Güneş H, Gümüş A, Mutlu R, Topkaya AE. Toplumsal kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin, nitrofurantoin ve siprofloksasinin in-vitro etkinliği. ANKEM Derg. 2014;28(2):58-62. <https://doi.org/10.5222/ankem.2014.058>
15. Kuzucu C, Yetkin F, Görgeç S, Ersoy Y. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının ertapenem ve diğer karbapenemlere karşı duyarlılıklarının araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2011;45(1):28-35.
16. Maraki S, Samonis G, Rafailidis PI, Vouloumanou

- EK, Mavromanolakis E, Falagas ME. Susceptibility of urinary tract bacteria to fosfomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(10):4508-10. <https://doi.org/10.1128/AAC.00721-09>
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. <https://doi.org/10.5222/ankem.2011.099>
18. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(10):1791-8. <https://doi.org/10.3201/eid1710.110655>
19. Taşbakan MI, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan *Escherichia coli* suşlarına fosfomisinin in-vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması. *ANKEM Derg*. 2004;18(4):216-9.
20. Temkin E, Adler A, Lerner A, Carmeli Y. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: biology, epidemiology, and management. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1323(1):22-42. <https://doi.org/10.1111/nyas.12537>
21. Tekin A, Deveci Ö, Dal T, TekinR, Özekinci T, Dayan S. Üropatojen *Escherichia coli* izolatlarına fosfomisin ve bazı antibiyotiklerin in vitro etkinliği. *ANKEM Derg*. 2012;26(2):61-8. <https://doi.org/10.5222/ankem.2012.061>
22. Walsh CC, McIntosh MP, Peleg AY, Kirkpatrick CM, Bergen PJ. In vitro pharmacodynamics of fosfomycin against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(11):3042-50. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv221>