

***Escherichia coli* idrar izolatlarında sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile fosfomisin duyarlılığının belirlenmesi ve üriner sistem enfeksiyonlarında sık kullanılan diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması**

The determination of fosfomycin susceptibility with broth micro dilution method in urinary *Escherichia coli* isolates and comparison of sensitivity against other antibiotics frequency used in urinary tract infections

Serap SÜZÜK-YILDIZ¹, Banu KAŞKATEPE², Havva AVCIKÜÇÜK³, Laser SANAL⁴, Gül ERDEM⁵, Nilay ÇÖPLÜ⁵

ÖZET

Amaç: Üriner sistem enfeksiyonları tüm dünyada en sık görülen enfeksiyonlar arasında yer almaktadır ve genellikle en sık görülen etken *Escherichia coli*'dir. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti (The Infectious Diseases Society of America, IDSA)'nin hazırladığı rehberine göre üriner sistem enfeksiyonlarında ilk olarak önerilen antibiyotikler nitrofurantoin (NIT), trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SXT) ile fosfomisin (FOS) olup tedavi başarısızlığı söz konusu olduğunda siprofloksasin (CIP) önerilmektedir. Bu çalışmada ayaktan tedavi gören hastalarda ÜSE etkeni olarak izole edilen *E. coli* izolatlarında European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerilerine göre NIT, FOS, TMP-SXT ve CIP'in in vitro etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Ek olarak, FOS için disk difüzyon (DD) zon çapı sınır değeri EUCAST'de bulunmadığı için sıvı mikrodilüsyon sonuçlarının Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ile değerlendirilen DD sonuçları ile karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışmaya Mayıs 2014-Eylül 2014 tarihleri arasında ayaktan başvuran hastalardan izole edilen 302 *E. coli* izolatı dahil edilmiştir. İzolatların antibiyotik

ABSTRACT

Objective: Infections of the urinary tract are included among the most common infections globally, and the most frequently seen pathogen is *Escherichia coli*. Nitrofurantoin, trimethoprim-sulfamethoxazole and fosfomycin are recommended as the first choice antibiotics for urinary system infections according to the guideline prepared by Infectious Diseases Society of America (IDSA). Ciprofloxacin is recommended in case of treatment failure. The aim of the study was to investigate the in vitro efficacy of nitrofurantoin, fosfomycin, trimethoprim sulfamethoxazole and ciprofloxacin on isolates obtained as the agent of UTI. Additionally it was aimed to compare MIC results with disk diffusion (DD) results evaluated according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) for want of FOS DD zone diameter limits in EUCAST.

Methods: 302 *E. coli* isolates obtained from urine specimens of outpatients who applied with UTI complaint between May 2014 and September 2014. The antibiotic susceptibility of isolates were determined according to the recommendations of European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) using the

¹THSK Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Birimi, Ankara

²Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

³29 Mayıs Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

⁴Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

⁵Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Serap SÜZÜK-YILDIZ

Halk Sağlığı Genel Müd. Adnan Saygun Cad. No: 55, E Blok, Sıhhiye 06440 Ankara - Türkiye
Tel : +90 532 682 49 23 E-posta / E-mail : serapsuzuk@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 15.01.2016
Kabul Tarihi / Accepted : 11.08.2017

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.87094

Süzük-Yıldız S, Kaşkatepe B, Avci Küçük H, Sanal L, Erdem G, Çöplü N. *Escherichia coli* idrar izolatlarında sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile fosfomisin duyarlılığının belirlenmesi ve üriner sistem enfeksiyonlarında sıklıkla kullanılan diğer antibiyotiklerle duyarlılığın karşılaştırılması. Turk Hij Den Biyol Derg, 2018; 75(1): 29-36

duyarlılık verileri EUCAST önerileri doğrultusunda NIT, TMP-SXT ve CIP için DD yöntemi ile FOS için minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile saptanmıştır.

Bulgular: DD yöntemi ile çalışılan NIT, TMP-SXT ve CIP'e karşı direnç oranları sırasıyla; %1,66, %45,36 ve %42,38 olarak saptanmıştır. Her iki yöntemle de izolatların tamamı FOS'a duyarlı bulunmuştur. İzolatların CIP ile TMP-SXT'e birlikte dirençli olma oranı %29,14 olarak saptanmıştır. İzolatların FOS için MİK50/MİK90 değerleri sırasıyla 2 µg/mL / 8 µg/mL olarak belirlenmiştir. İzolatların FOS MİK değerlerinin EUCAST epidemiyolojik cut off (ECOFF) verileri ile uyumlu olduğu görülmüştür. FOS için DD testi sonucunda ölçülen zon çapları ile MİK değerleri arasında Pearson korelasyon analizi ile ters yönde zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=-0,5238$, $p=0,00$).

Sonuç: Yapılan değerlendirmede ülkemiz için CIP ve TMP-SXT'nin ampirik tedavi için uygun seçenekler olmadığı, FOS MİK değerlerinin henüz çok yükselmediğinden ampirik tedavide tercih edilebilecek bir antibiyotik olabileceği kanısındayız. Ülkemizde ayaktan hastalara uygulanan antibiyotik kullanım oranları, surveyans verileri ile çalışmamızdan elde edilen direnç oranları ile birlikte yapılan değerlendirmede bulunan sonuçlar antibiyotik kullanımı ile direnç gelişimi arasındaki ilişkiyi net olarak göstermektedir. Bu gerekçelerden dolayı ÜSE tedavi protokollerinde kültür ve antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre tedaviye başlanmasının önemini vurgulamak istiyoruz.

Anahtar Kelimeler: *E. coli*, fosfomisin, antibiyotik duyarlılık

disc diffusion method for nitrofurantoin, trimethoprim sulfamethoxazole and ciprofloxacin and minimum inhibitor concentration (MIC) was determined with broth microdilution method for fosfomycin.

Results: The susceptibility rates tested with disc diffusion method for nitrofurantoin, trimethoprim sulfamethoxazole and ciprofloxacin were 1.66%, 45.36% and 42.38%, respectively. The entire portion of test isolates were found susceptible against fosfomycin based on the MIC values. The rate of resistance of the isolates against both ciprofloxacin and trimethoprim sulfamethoxazole was found to be 29.14%. The MIC50/MIC90 values against fosfomycin were found 2 µg/ml and / 8 µg/ml respectively. Fosfomycin MIC values of isolates were detected as consistent with EUCAST epidemiologic cutoff (ECOFF) data. The Pearson correlation analysis was carried out for zone diameters measured for fosfomycin as a result of disc diffusion test and MIC values showed a weak reverse correlation ($r=-0,5238$, $p=0,00$).

Conclusion: We have the opinion that ciprofloxacin and trimethoprim sulfamethoxazole are not suitable choices for empirical treatment for our country based on this evaluation and fosfomycin can be the antibiotic that could be preferred in empirical treatment since its MIC values have not increased much yet. The data of the antibiotic consumption surveillance carried out on the outpatients in our country together with the results of the present study clearly show the relationship between the use of antibiotics and development of resistance. Accordingly, we want to emphasize the importance of starting therapy according to the results of cultures and antibiotics susceptibility results based on the UTI treatment protocols.

Key Words: *E. coli*, fosfomycin, antibiotic susceptibility

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) tüm dünyada en sık görülen enfeksiyon olup en sık izole edilen etken ise *Escherichia coli*'dir. Sıklıkla ÜSE tedavisinde trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT), kinolonlar, nitrofurantoin (NIT) ve fosfomisin (FOS) kullanılmaktadır (1). Ancak antimikrobiyal direnç sorunun hızla yayılmasından dolayı *E. coli*'nin neden olduğu ÜSE'de tedavi başarısızlıkları karşımıza çıkmaktadır. Tedavideki başarısızlıklar; enfeksiyonun uzamasına, tekrarlamasına ya da kronikleşmesine neden olarak tedavi maliyetlerinin artmasına, hastanın yaşam kalitesinin düşmesine yol açmaktadır. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti (The Infectious Diseases Society of America, IDSA)'nin hazırladığı rehberde göre komplike olmayan ÜSE tedavisinde önerilen antibiyotikler oral formda kullanılan; NIT, TMP-SXT ve FOS'dur. Eğer hasta bu antibiyotikler ile tedavi edilemezse florokinolonların kullanımı tavsiye edilmektedir (1). Ayaktan tedavi gören hastaların antibiyotik tüketim oranlarına göre de NIT, TMP-SXT ve FOS sıklıkla tüketilen antibiyotikler arasında yer almaktadır (2).

Hem oral yolla verilip idrarda yüksek seviyelere ulaşması hem de serum yarılanma ömrünün uzun olmasından dolayı FOS özellikle kadın hastalarda sıklıkla tercih edilmektedir. FOS, bakteri hücre duvarı sentezinin ilk basamağında enol pirüvil transferazı geri dönüşsüz inhibe eden gram pozitif ve gram negatif etkinliği olan bakterisidal bir antibiyotiktir (3).

Bilindiği üzere ülkemizde antibiyotik duyarlılık testlerinde European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standardının kullanıma geçtiği bir dönemdeyiz. Ancak EUCAST'a göre *E. coli*'de FOS'un KirbyBauer disk difüzyon yöntemi için disk içeriği ve zon çapı henüz tanımlanmamıştır. Oysa ülkemiz şartlarında minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) saptama yöntemlerinin uygulanmadığı laboratuvarlar vardır. Bu çalışmada ayaktan başvuran hastalarda ÜSE etkeni olarak izole edilen *E. coli* suşlarında NIT, FOS, TMP-SXT ve CIP'in

in vitro etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Ek olarak FOS'un Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ile değerlendirilen disk difüzyon (DD) zon çapı sınır değeri ile EUCAST'a göre değerlendirilen sıvı mikrodilüsyon sonuçlarının karşılaştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 01 Mayıs-30 Eylül 2014 tarihleri arasında Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarlarına ayaktan tedavi gören hastalardan gönderilen idrar örneklerinden ÜSE etkeni olarak belirlenen ilk izolat dahil edilmiştir. Eosin Metilen Blue (BD, Becton Dickinson, USA) besiyerinde laktöz pozitif ve metalik röfle veren koloniler API 20E (Biomérieux, France) ile test edilmiştir. *E. coli* olarak tanımlanan 302 izolatın antibiyotik duyarlılık testleri çalışılmıştır.

Disk Difüzyon (DD) Antibiyotik Duyarlılık Testi

CIP, NIT ve TMP-SXT antibiyotik duyarlılık testleri EUCAST önerileri doğrultusunda Kirby Bauer DD yöntemi ile çalışılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. FOS'un zon çapları ise CLSI önerilerine göre değerlendirilmiştir. Mueller Hinton Agar (Oxoid, UK), FOS (200 µg, 50 µg Glukoz 6 fosfat içeren, Becton Dickinson, USA), TMP-SXT (1.25/23.75 µg, Becton Dickinson, USA), CIP (5 µg, Becton Dickinson, USA) ve NIT (100 µg, Becton Dickinson, USA) diskleri kullanılmıştır (4, 5).

Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile MİK Belirlenmesi

EUCAST önerileri doğrultusunda ilk konsantrasyonu 1024 µg/mL olacak şekilde hazırlanan antimikrobiyalın 12 kez iki kat artan seri dilüsyonları hazırlanmış ve glukoz-6-fosfat son konsantrasyonu 25 mg/L olacak şekilde Mueller Hinton Broth besiyerine eklenmiştir. Mikroplaklar 35°C'de 16-20 saat inkübe edilmiş ve inkübasyon sonrası bakterinin üremesini inhibe eden

en düşük konsantrasyon MİK olarak belirlenmiştir (6).

Çalışmada kullanılan besiyeri ile antibiyotik duyarlılık testinde kullanılan DD ve sıvı mikrodilüsyon yönteminin kalite kontrolü *E. coli* ATCC 25922 suşuyla yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz IBM SPSS (Version 20) paket programı kullanılarak yapılmıştır. DD ve MİK değerlerinin analizinde Kolmogorov-Smirnov testi yapılmış ve verilerin normal dağılıma sahip olmadığı görülmüştür ($p < 0,05$). Bu nedenle Spearman'ın korelasyon testi uygulanmıştır.

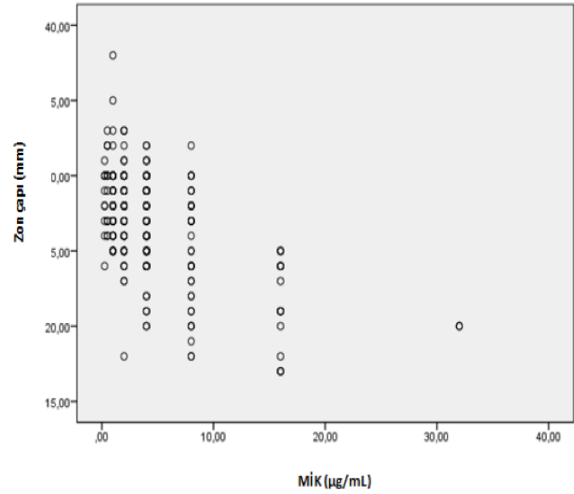
BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 302 adet *E. coli* izolatlarının DD yöntemine göre belirlenen antibiyotik duyarlılık sonuçları Tablo 1'de yer almaktadır. Aynı tabloda CIP ile TMP-SXT ve CIP, TMP-SXT ve NIT direncinin birlikte görüldüğü çoklu ilaca dirençli izolatlar da sunulmuştur. İzolatların tümü FOS'a hem MİK hem DD yöntemi ile duyarlı bulunmuştur ve MİK50/MİK90 sırasıyla 2 µg/mL, 8 µg/mL olarak saptanmıştır. İzolatların FOS MİK dağılımının EUCAST epidemiyolojik cut-off (ECOFF) dağılımları ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

FOS için DD testi sonucunda ölçülen zon çapları ile MİK değerleri arasında negatif yönde korelasyon tespit edilmiştir, yani bakterinin zon çapı artarken MİK değeri daha da düşmektedir ($r = -0.418$ $p = 0,000$). Serpme grafiği şekil 1'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Tüm dünyada sıklıkla ampirik tedaviye başvuru olan komplike olmayan ÜSE'de IDSA, öncelikle NIT, TMP-SXT ve FOS'u, ikinci seçenek olarak florokinolonları önermektedir (1). Ancak veriler, ülkemizde kinolonların ÜSE'de sıklıkla ilk tercih edilen antibiyotik olduğunu göstermektedir(2). Buna karşın



Şekil 1. Fosfomisin zon çapları ve MİK değerleri serpme grafiği

kinolonlar artık tüm dünyada direnç oranı en yüksek antibiyotik grubu arasında yer almaktadır(6). Bu amaçla alternatif antibiyotikler arasında yer alan FOS hem direnç oranlarının düşük olmasından hem kullanım kolaylığına sahip olmasından dolayı tercih edilmektedir (3). Bizim çalışmamızda da FOS'a karşı direnç saptanmamıştır. Buna karşılık CIP ve TMP-SXT'ye karşı direnç yüzdeleri sırasıyla %42,38 ve %45,36 olduğu, hatta çoklu direncin de varlığı

Tablo 1. İzolatların antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler	CIP (DD)	TMP-SXT (DD)	NIT (DD)	CIP ve TMP-SXT	CIP, TMP-SXT ve NIT	FOS (MİK ve DD)
Dirençli İzolat Sayısı	128	137	5	88	4	0
Direnç yüzdesi (%)	42,38	45,36	1,66	29,14	1,32	0,00

CIP: siprofloksasin, TMP-SXT; trimetoprim sülfametoksazol, NIT: nitrofurantoin
DD: Disk Difüzyon, FOS: Fosfomisin, MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu

gözlenmiş olup bu bulgulara göre ampirik tedavide bu antibiyotiklerin seçilmelerinin uygun olmayacağı düşünülmüştür. NIT direnç yüzdesi (%1,66) çok düşük bulunmuştur. Tablo 2’de son beş yılda ülkemizden bildirilen çalışmalarda CIP, TMP-SXT, NIT ve FOS’a karşı direnç oranları yer almaktadır. Tüm bu sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde FOS direnç oranlarının ülkemiz geneli için %5’in altında olduğu

söylenilebilir. Bu verilere göre CIP ve TMP-SXT’nin ise direnç oranlarının coğrafik bölgelere ve zamana göre farklılıklar gösterdiği gözlenmiştir (7-13). Bu durum, bölgeler arasında antibiyotik kullanım alışkanlıklarının ya da hekimlerin tedavide farklı antibiyotikleri tercih etmesinden kaynaklanıyor olabilir (2). NIT’e karşı elde edilen verilerin sınırlı olmasına karşın, NIT’inde *E. coli*’den kaynaklanan ÜSE tedavisinde kullanılacak

Tablo 2. Ülkemizden bildirilen çalışmalarda Fosfomisin ile birlikte diğer antibiyotiklerin direnç yüzdelerinin dağılımı

Yazarlar	Yıl	İl	Antimikrobiyal direnç yüzdeleri			
			CIP	SXT	NIT	FOS
Mengeloğlu ve ark. (7)	2011	Siirt	60,00	49,50	21,90	0,00
Arman ve ark. (8)	2012	55 Farklı İl	23,60	43,60	0,90	3,60
Tekin ve ark. (9)	2012	Diyarbakır	59,00	60,00	-	2,30
Aktaş ve ark. (10)	2012	İstanbul	37,00	44,00	-	1,70
Demir ve ark. (11)	2013	Kırşehir	29,50	41,70	-	2,00
Süzük ve ark. (12)	2014	Kırıkkale	-	-	-	0,50
Saltoğlu ve ark. (13)	2014	Trabzon	82,10	70,60	2,40	0,00
Bu çalışma	2015	Ankara	42,38	45,36	1,66	0,00

güvenli bir antibiyotik olabileceğini göstermektedir ve sonuçlar bizim çalışmamızla uyumludur.

Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda da FOS ve NIT için direnç yüzdeleri sırası ile %3,40 ve %4,00’ün altında bulunmuştur, hatta FOS direncini %0 saptayan çalışmalar da vardır (14-16). Ayrıca, EUCAST standardının yaygın olarak kullanıldığı Avrupa ülkelerinden yapılan çalışmalarda da NIT ve FOS için duyarlılık oranlarının çok yüksek olduğunu ve genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten hatta karbapenem dirençli izolatlarda dahi etkili olduğunu belirten çalışmalar yer almaktadır (17-19). Dirençli izolatlarda FOS’un etkili olması sevindiricidir. Ancak yaygın kullanımına bağlı olarak zaman içinde direnç

sorununun bu antibiyotik içinde karşımıza yeni bir sorun olarak çıkacağı öngörülmektedir (20).

Çalışmamızdan elde edilen verilere göre ÜSE tedavisinde sıklıkla kullanılan CIP ve TMP-SXT karşı birlikte direnç oranı %29,14 olup izolatların iki farklı antibiyotik grubuna birlikte direnç gösterme oranının da oldukça yüksek olduğunu söyleyebiliriz. NIT’e dirençli olan sadece beş izolat tespit edilmiş olup bu izolatların dördü üç farklı grup antibiyotiğe dirençli bulunmuştur.

CIP ve TMP-SXT tedavilerinin ülkemizde ÜSE için yeterli olmadığı ve bu antibiyotiklerin özellikle ampirik tedavide tercih edilmemesi gerektiğin düşünülmemektedir. Bu enfeksiyonlarda ampirik

tedaviden çok kültür ve antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre tedaviye başlanması hem direnç sorununun gelişmesini önleyecek hem de tedavi başarı şansını arttıracaktır. Ülkemizdeki antibiyotik tüketim verilerine göre 2,39 DID (Defined Inhabitant Dose- Bir günde 1000 kişi başına düşen tanımlanmış günlük doz) ile CIP kinolon grubu antibiyotikler arasında en fazla tüketilen antibiyotiktir. Bu verilere göre Trabzon ilinde kinolon tüketimi Türkiye ortalamasının üzerindedir (21). Trabzon İlinde yapılan çalışmada CIP direnci diğer değerlendirmeye alınan çalışmalar arasında en yüksek orana sahiptir (13). Bu durum, antibiyotik tüketimi ile direnç arasındaki pozitif ilişkiyi gösteren iyi bir örnek olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun yanında NIT grubu antibiyotiklerin DID dağılımı ise yalnızca 0,58 olarak tespit edilmiştir (21). Antibiyotik tüketim sörveyans verilerinde FOS için DID değeri hesaplanmamıştır.

FOS duyarlılığının belirlenmesinde DD ve MİK belirleme test yöntemlerinin değerlendirildiği çalışmalarda, her iki yöntem ile elde edilen sonuçların birbirinden çok farklı olmadığı gösterilmiştir (10, 22). FOS'un *E. coli*'deki etkinliğinin yüksek olmasından dolayı CLSI ve EUCAST standartlarının karşılaştırmalı değerlendirmelerinde önemli farklılıklar tespit edilmemiştir (23). Bizim çalışmamızda da DD ve MİK değerleri açısından duyarlılıkta anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ayrıca, FOS MİK değerlerinin incelendiği çalışmalarda *E. coli* izolatlarında MİK değerlerinin

henüz ülkemizde ve dünyada alarm verecek düzeyde yükselmediği söylenebilir. Çalışmamızda FOSMİK dağılımlarının EUCAST ECOFF verileri ile uyumlu olduğu görülmüştür. Genel olarak izolatların MİK dağılımları değerlendirildiğinde, çalışmaya dahil edilen hastanelere başvuran hastalar için MİK düzeylerinin henüz çok yükselmediği görülmektedir. Ancak planlanacak çok merkezli çalışmalarla MİK dağılımlarının belirli aralıklarla tespit edilmesinin ülkemiz için daha sağlıklı veri sağlayacağı kanısındayız. Ayrıca bu verilerin antibiyotik tüketim verileri ile birlikte değerlendirilmesinin lokal olarak profilaksi, ampirik tedavi veya tedavi seçenekleri için kanıta dayalı bilgi sağlayacaktır.

Bizim çalışmamızın en büyük kısıtlılığı, değerlendirmeye alınan izolatların ayaktan başvuran hastaları kapsamamasıdır. Bu hastaların ÜSE'si, komplike olamayan ÜSE olarak değerlendirilmiştir. FOS ve NIT gibi eski ama tekrar önem kazanan antibiyotiklerin direnç oranlarının düşük olması, bu antibiyotiklerin iyi bir tedavi seçeneği olarak elimizin altında bulunmasını sağlamaktadır. Ancak özellikle FOS'un yaygın kullanımı ile direnç sorununun karşımıza çıkma olasılığı yüksektir. Bu nedenle ÜSE'de ampirik tedaviyi takiben kültür ve antibiyotik duyarlılık testi yapılmasının ve sonucuna göre tedavide değişikliklere gidilmesinin önemli olduğunu vurgulamak isteriz. FOS MİK düzeylerinin belli aralıklarda belirlenmesinin ampirik tedavi başarısını arttıracacağı kanaatindeyiz.

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(5): 103-20.
2. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, Abilova V, Pyshnik G, Spasojevic T, et al. WHO/Europe-ESAC Project. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Group. Lancet Infect Dis*. 2014; 14(5): 381-7.
3. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu XH, Falagas ME. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(2): 255-68.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-first Informational Supplement. CLSI Document M100-S21, 2014. CLSI, Wayne, PA.
5. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.3, January 5, 2014.
6. Kahlmeter G; ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother*. 2003; 51(1): 69-76.
7. Mengeloğlu FZ, Demircan F, Oduncu MK. İdrar kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* izolatlarının fosfomisine karşı in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *ANKEM* 2011; 25(2): 99-102.
8. Arman D, Ağalar C, Dizbay M, Tunçcan ÖG, Ketten DT, Aygün G ve ark. Birinci basamak sağlık merkezlerinde toplum kökenli alt üriner sistem enfeksiyonları: etkenler ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2012; 1: 10-8.
9. Tekin A, Deveci Ö, Dal T, Tekin R, Özekinci T, Dayan S. Üropatojen *Escherichia coli* izolatlarına fosfomisin ve bazı antibiyotiklerin in vitro etkinliği. *ANKEM* 2012; 26(2): 61-8.
10. Aktaş SÇ, Gençer 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
11. Demir T, Buyukguclu T. Evaluation of the in vitro activity of fosfomycin tromethamine against Gram-negative bacterial strains recovered from community- and hospital-acquired urinary tract infections in Turkey. *Int J Infect Dis* 2013; 17(11): 966-70.
12. Süzük S, Avcuküçük H, Kaşkatepe B. Üriner Sistem Enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* izolatlarına fosfomisinin in vitro etkinliği. *FLORA* 2014; 19(1): 13-7.
13. Saltoglu N, Karali R, Yemisen M, Ozaras R, Balkan II, Mete B et al. Comparison of community-onset healthcare-associated and hospital-acquired urinary infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and antimicrobial activities. *Int J Clin Pract*. 2015; 69(7): 766-70.
14. Seo MR, Kim SJ, Kim Y, Kim J, Choi TY, Kang JO. et al. Susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infection to fosfomycin, nitrofurantoin, and temocillin in Korea. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 1178-81.

15. Souza RB, Trevisol DJ, Schuelter-Trevisol F. Bacterial sensitivity to fosfomycin in pregnant women with urinary infection. *Braz J Infect Dis.* 2015; 19(3): 319-23.
16. Passadouro R, Fonseca R, Figueiredo F, Lopes A, Fernandes C. Evaluation of the antimicrobial susceptibility of community-acquired urinary tract infection. *Acta Med Port.* 2014; 27(6): 737-42.
17. Sorlozano A, Jimenez-Pacheco A, de Dios Luna Del Castillo J, Sampedro A, Martinez-Brocal A, Miranda-Casas C, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: a 7-year surveillance study. *Am J Infect Control.* 2014; 42(10): 1033-8.
18. Kresken M, Pfeifer Y, Hafner D, Wresch R, Körber-Irrgang B. Working Party 'Antimicrobial Resistance' of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. Occurrence of multidrug resistance to oral antibiotics among *Escherichia coli* urine isolates from outpatient departments in Germany: extended-spectrum β -lactamases and the role of fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 44(4): 295-300.
19. Silva JO, Yu MC, Doi A, Araujo MR, Neto PA, Furtado GH. Successful treatment of lower urinary tract infections with oral fosfomycin: a report of three cases. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(3):358-60.
20. Giske CG. Contemporary resistance trends and mechanisms for the old antibiotics colistin, temocillin, fosfomycin, mecillinam and nitrofurantoin. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 28: 554-6.
21. Ulusal Antimikrobiyal İlaç Tüketim Sürveyansı-2011, Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 995, 2015, Ankara.
22. Rodriguez-Bano J, Picon E, Navarro MD, Lopez-Cerero L, Pascual A; ESBL-REIPI Group. Impact of changes in CLSI and EUCAST breakpoints for susceptibility in bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(9): 894-900
23. Karlowsky JA, Denisuk AJ, Lagacé-Wiens PR, Adam HJ, Baxter MR, Hoban DJ et al. In vitro activity of fosfomycin against *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infections in Canada as part of the CANWARD surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(2): 1252-6.