

Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Etken Olan Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten *Escherichia coli* İzolatlarında Fosfomisin Trometamolün İn Vitro Etkinliği

In Vitro Activity of Fosfomycin Trometamol Against Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing *Escherichia coli* Strains Isolated from Community-Acquired Urinary Tract Infections

Meliha Çağla SÖNMEZER¹, Necla TÜLEK¹, Eda KÖKSAL², Fatih TEMOÇİN³, Günay ERTEM¹, F. Şebnem ERDİNÇ¹

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

³ Yozgat Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Yozgat, Türkiye

ÖZET

Giriş: *Escherichia coli* toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarında en sık karşılaşılan etkidir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten suşlar nedeniyle tedavide sorun yaşanmaktadır. Son yıllarda ülkemizde ve dünyada *E. coli*'nin etken olduğu toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılık azalmaktadır. Bu çalışmada, toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen GSBL pozitif *E. coli* suşlarında fosfomisin in vitro etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya, Haziran 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği poliklinik hastalarından alınan idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* izolatları dahil edilmiştir. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" önerilerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle, GSBL üretimleri ise çift disk sinerji yöntemiyle araştırılmış; fosfomisin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri E-test yöntemiyle belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya, 35'i GSBL pozitif olmak üzere toplam 80 *E. coli* suşu dahil edilmiştir. Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle fosfomisin direnci GSBL üretmeyen *E. coli* izolatlarında direnç saptanmazken; GSBL üreten izolatların %8.6'sında fosfomisin direnci saptanmıştır. Fosfomisin MİK değeri CLSI önerilerine göre değerlendirildiğinde, GSBL üreten ve üretmeyen izolatların tümünde (%100) fosfomisin duyarlılığı belirlenmiştir. MİK değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.457$).

Sonuç: Üriner sistem enfeksiyonlarında yüksek duyarlılığı göz önüne alındığında fosfomisin, toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilebilecek bir alternatif ajan olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Geniş spektrumlu beta-laktamaz; Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonu; Fosfomisin

SUMMARY

In Vitro Activity of Fosfomycin Trometamol Against Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing *Escherichia coli* Strains Isolated from Community-Acquired Urinary Tract Infections

Meliha Çağla SÖNMEZER¹, Necla TÜLEK¹, Eda KÖKSAL², Fatih TEMOÇİN³, Günay ERTEM¹, F. Şebnem ERDİNÇ¹

¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

² Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Samsun Training and Research Hospital, Samsun, Turkey

³ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Yozgat State Hospital, Yozgat, Turkey

Introduction: *Escherichia coli* is the most common microorganism in community acquired UTIs. Treating infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* strains is problematic. In recent years, in our country and the world, susceptibility of *E. coli* strains to commonly used antibiotics in the treatment of UTIs has decreased. The aim of this study was to investigate the in vitro activity of fosfomycin in ESBL positive *E. coli* strains isolated from community-acquired UTIs.

Materials and Methods: The study included *E. coli* positive urine samples taken from outpatients in the Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology at Ankara Training and Research Hospital between June 2012 and January 2013. Antibiotic susceptibilities of the isolates were determined by Kirby-Bauer disc diffusion method and ESBL production was confirmed by double-disc diffusion method according to the recommendations of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Minimum inhibitor concentration (MIC) values for fosfomycin were detected by E-test method.

Results: Thirty-five of the 80 *E. coli* strains (43.7%) producing ESBL was included into the study. However, ESBL-non producing isolates weren't resistant to fosfomycin but ESBL-producing isolates were 8.6% resistant to fosfomycin (determined by Kirby-Bauer disc diffusion method according to CLSI recommendations). Regarding fosfomycin MIC breakpoints defined by CLSI, 100% of ESBL-producing and non-producing isolates were found susceptible to fosfomycin, indicating no significant difference between the two groups ($p=0.457$).

Conclusion: It is concluded that fosfomycin is an appropriate alternative antibiotic in the treatment of community-acquired UTIs because of its high susceptibility rates.

Key Words: Extended spectrum beta lactamase; Community acquired urinary tract infection; Fosfomycin

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSİ), gerek hastane kaynaklı gerekse toplum kaynaklı enfeksiyonlar arasında oldukça sık görülmektedir. Toplum kaynaklı ÜSİ'lerin %80'inden gram-negatif mikroorganizmalar sorumlu olmakta ve bunların da %90'undan fazlasında etken *Escherichia coli* olarak saptanmaktadır^[1,2]. Toplum kaynaklı ÜSİ'nin ampirik tedavisinde kullanılan kinolonlar, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ), beta-laktam antibiyotikler ve beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarının uygunsuz kullanımını sonucunda, çoklu ilaç dirençli enfeksiyon oranlarında artış görülmektedir. En önemli sorun genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığının giderek artması ve bu suşların genellikle diğer birçok antibiyotiklere de dirençli olmasıdır. Dirençli mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlar da tedavi başarısızlığı, komplikasyonlar, hastanede yatış süresinin uzaması ve maliyetin artması gibi sonuçlara yol açarak morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır^[3-5].

Fosfomisin, *Streptomyces* spp.'den izole edilen hücre duvarına etkili bir antibiyotiktir. Peptidoglikan sentezinde etkili olan pirüvil transferazı

engelleyerek hücre duvarı sentezini inhibe eden bakterisidal bir antibiyotiktir. Fosfomisinin, birçok gram-pozitif ve gram-negatif bakteriye etkinliği olan geniş spektrumu ve idrar yolları için spesifik özellik göstermesi, tek doz kullanılabilir olması, yan etkilerinin az olması, maliyetinin düşük olması ve birçok antibiyotikle çapraz direnç olasılığının düşük olması gibi avantajları bulunmaktadır^[6-8]. Dünyada *E. coli* suşlarındaki fosfomisin direnç insidansı oldukça düşük (yaklaşık %1) olarak seyretmektedir^[9]. Bu nedenlerle komplike olmayan ÜSİ tedavisinde alternatif olarak tercih edilebilecek bir seçenektir.

Çalışmamızda, toplum kaynaklı ÜSİ'den izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL üretim sıklığının ve fosfomisinin in vitro etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde prospektif olarak yapılmıştır. Çalışma için Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulundan 2012/3816 sayı ile onay alınmıştır. Çalışmaya Haziran 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında

polikliniğe üriner sistem yakınmalarıyla başvurup toplum kaynaklı ÜSİ tanısı alan hastalardan izole edilen 80 *E. coli* suşu alınmıştır. Her hastadan bir izolat çalışmaya dahil edilmiştir. Steril koşullarda alınan orta akım idrar örnekleri %5 kanlı agar ve Eosin Metilen Blue (EMB) agara kantitatif yöntemle ekilerek kliniğimiz laboratuvarında 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası yapılan değerlendirmede tek tip üreme ve koloni sayısı $\geq 10^5$ cfu/mL olan kültür plakları değerlendirmeye alınmıştır. Bakteri tanımlanması konvansiyonel biyokimyasal yöntemlerle, antibiyotik duyarlılık testleri ise "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" önerileri doğrultusunda Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle Mueller-Hinton agarda (Oxoid) yapılmıştır^[10]. Suşların duyarlılıkları için Bioanalyse® (Türkiye) firmasından temin edilen ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit (20/10 µg), aztreonam (30 µg), sefuroksim (30 µg), seftriakson (30 µg), seftazidim (30 µg), sefepim (30 µg), sefoksitin (30 µg), imipenem (10 µg), meropenem (10 µg), ertapenem (10 µg), siprofloksasin, levofloksasin, gentamisin (120 µg), amikasin (30 µg), nitrofurantoin (300 µg), fosfomisin (50 µg) ve Oxoid (Hindistan) marka piperasilin-tazobaktam (10/1-110 µg) diskleri kullanılmıştır. Mueller-Hinton Agar (Oxoid-Hindistan) plağının tam ortasına amoksisilin-klavulanik asit diski konularak etrafına disk merkezleri arasındaki uzaklık 25 mm olacak şekilde seftazidim, seftriakson, sefoksitin, aztreonam, imipenem diskleri yerleştirilmiştir. 35°C'de 18-24 saat inkübasyondan sonra, sefalosporinlerin veya aztreonam etrafındaki inhibisyon zonunun amoksisilin-klavulanik asit diskine doğru genişlemesi veya arada bakterinin üremediği bir sinerji alanının bulunması halinde etken GSBL pozitif olduğu kabul edilerek bir sonraki aşamada doğrulama testi yapılmıştır. Disk difüzyon yöntemiyle GSBL pozitifliği saptanan suşlarda GSBL üretimi seftazidim (CAZ) (0.5-32 µg/mL) ve seftazidim/klavulanik asit (0.064-4 µg/mL) ve sefotaksim (CTX) (0.25-16 µg/mL) ve sefotaksim/klavulanik asit (CTL) (0.016-1 µg/mL) disklerinin kullanıldığı E-test (Liofilchem-İtalya) yöntemiyle doğrulanmıştır. CLSI önerileri doğrultusunda CAZ ve CAL, CTX ve CTL minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri birbirine oranlandığında MİK değerinde ≥ 8 kat fazla azalma olması ya da sribin ortasında bir fantom zonu görülmesi halinde GSBL

pozitif kabul edilmiştir^[10]. Kontrol olarak *E. coli* ATCC 25922 suşu kullanılmıştır. Fosfomisin MİK değerleri Müller Hinton agar plaklarına fosfomisin E-test stripleri yerleştirilerek 37°C'de 18-24 saat inkübasyon sonrası belirlenmiştir. CLSI kriterlerine göre MİK değeri ≥ 256 µg/mL olanlar dirençli, ≤ 64 µg/mL olanlar ise duyarlı olarak kabul edilmiştir^[10].

İdrar örneklerinde 10^5 cfu/mL'nin üzerinde koloni oluşturan *E. coli* izolatlarından GSBL üretenler (35 *E. coli* izolatı) çalışma grubu olarak, GSBL üretmeyenler (45 *E. coli* izolatı) ise kontrol grubu olarak ayrılmıştır.

İstatistiksel analizde SPSS 15.0 programı kullanılmıştır. GSBL üreten ve üretmeyen suşların fosfomisin duyarlılıkları arasındaki fark, ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş dağılımları 18-97 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması 54.4 ± 18.2 yıl olarak bulunmuştur. Çalışma döneminde laboratuvarımızda idrar örneklerinden izole edilen ve antibiyograma alınan toplam *E. coli* izolat sayısı 80 olup, bunlardan 45 (%56.2)'inin GSBL üretmediği, 35 (%43.8)'inin GSBL ürettiği saptanmıştır. GSBL üretenler çalışma grubunu, üretmeyenler ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Çalışmaya alınan 80 izolatın 67 (%83.7)'si kadın hastalara, 13 (%16.3)'ü erkek hastalara ait idrar örneklerinden izole edilmiştir.

İncelenen idrar örneklerinden çalışmaya alınan *E. coli* suşlarının siprofloksasin, amoksisilin-klavulanik asit, imipenem, piperasilin-tazobaktam, amikasin, TMP-SMZ, seftriakson ve seftazidime karşı direnç oranları sırasıyla; %43.8, %45, %0, %16.3, %12.5, %28.7, %45.6, %43.8 olarak saptanmış olup en fazla direnç seftriaksona karşı bulunmuştur. İzole edilen 80 *E. coli* suşunun 77 (%96.3)'si fosfomisine duyarlı, 3 (%3.7)'ü dirençli saptanmıştır. GSBL üretimi açısından değerlendirildiğinde 80 suşun 35 (%43.7)'i GSBL pozitif, 45 (%56.2)'i GSBL negatif bulunmuştur. Fosfomisin duyarlılığı GSBL üretimine göre değerlendirilmiş; GSBL üreten 35 *E. coli* suşunun fosfomisin duyarlılığı %91.4 iken, GSBL üretmeyen 45 *E. coli* suşunun fosfomisin duyarlılığı %100 olarak bulunmuştur.

GSBL üreten *E. coli* suşlarının fosfomisin $MİK_{50}$ değeri 1 $\mu\text{g/mL}$, $MİK_{90}$ değeri 4 $\mu\text{g/mL}$, GSBL üretmeyen *E. coli* suşlarının fosfomisin $MİK_{50}$ değeri 0.75 $\mu\text{g/mL}$, $MİK_{90}$ değeri 4 $\mu\text{g/mL}$ olarak saptanmıştır. $MİK$ değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p= 0.457$). Fosfomisin E-test ile belirlenen $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. $MİK$ değeri CLSI önerilerine göre değerlendirildiğinde, GSBL pozitif ve negatif izolatların %100 fosfomisin duyarlılığı belirlenmiştir ve iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p> 0.05$).

TARTIŞMA

Dünyada ve ülkemizde yapılan pek çok çalışmada toplum ve hastane kaynaklı ÜSİ'lerde en sık etken *E. coli* cinsi bakteriler olarak görülmüştür^[2-5]. Günümüzde toplum kaynaklı ÜSİ'lerin ampirik tedavisinde sık kullanılan TMP-SMZ ve ampisilin gibi antibiyotiklere karşı giderek artan direnç gelişimi ($> \%30-50$), GSBL üreten *E. coli* suşlarının giderek artması ve son zamanlarda birçok antibiyotiğe dirençli olması, tedaviyi zorlaştırarak morbidite ve mortalitenin artmasına yol açmakta, tedavi seçeneklerini sınırlamaktadır. Bu nedenle yeni alternatif tedavi arayışlarına yönelim olmuştur^[11,12].

Fosfomisin ilk olarak 1969 yılında İspanya'da *Streptomyces* türlerinden üretilmiş bir fosfoenol pirüvat analogudur. Hücre duvarı biyosentezinde yapıtası olan N-asetil muramik asidin oluşmasını sağlayan sitoplazmik enolpirüvat transferaz enziminin geri dönüşümsüz olarak inhibisyonunu sağlayarak etki eder. Bu nedenle fosfomisin bakterisidal etki gösteren geniş antimikrobiyal aktiviteye sahip bir ajandır^[6,7,13,14].

Fosfomisinin toplum kaynaklı ÜSİ'lerde etken olan *E. coli* izolatlarındaki in vitro etkinliğinin değerlendirildiği çalışmamızda, GSBL üretmeyen izolatlarda olduğu kadar GSBL üreten izolatlarda da fosfomisin direncinin çok düşük olduğu bulunmuştur. Ulusal direnç verilerinin bilinmesi ampirik tedavinin belirlenmesi ve gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi açısından çok önemlidir. Çalışmamızda toplum kaynaklı ÜSİ'lerde etken olan *E. coli* izolatlarında; ÜSİ'de sık kullanılan oral antibiyotiklere karşı direnç oranları oldukça yüksek olup GSBL üretimi %43.8 olarak saptanmıştır. Bu da tedavi seçeneklerini çok sınırlamaktadır. GSBL üreten izolatların fosfomisin duyarlılığı %91.4 (%8.6 fosfomisin direnci) iken, GSBL üretmeyen izolatların fosfomisin duyarlılığı %100 olarak bulunmuştur. Ülkemizden yapılan benzer bir çalışmada GSBL pozitifliği %20 saptanırken sadece 3 (%0.4) izolatta fosfomisin direncine rastlanmıştır. Ek olarak bizim sonuçlarımızla benzer olarak GSBL negatif izolatlarda fosfomisin direnci saptanmamıştır^[13]. Ülkemizde yapılan benzer çalışmalardan bir diğerinde ise GSBL pozitif *E. coli* izolatlarında fosfomisin direnci 2005 yılında %3.4, 2011 yılında %2.2 olarak bulunmuş; GSBL negatif izolatlarda 2005 yılında fosfomisin direnci saptanmazken; 2011 yılında %0.9 olarak saptanmıştır^[14]. "ECO-SENS Projesi" kapsamında (Kanada ve 16 Avrupa ülkesi) 2000 ve 2003 yıllarını kapsayan iki ayrı çalışmada, komplike olmamış ÜSİ'lerden izole edilen *E. coli* suşlarında fosfomisin direnci sırasıyla %0.4 ve %0.7 olarak saptanmıştır^[15-17]. Bu çalışmalarda ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda fosfomisin direnç oranları düşük saptanırken; bizim çalışmamızda saptanan fosfomisin direnç oranı (%8.6) daha yüksek bulunmuştur^[3,4,11-15,18-21]. Olgu sayısı, olguların özellikleri, çalışmaların yapıldığı yıllar, suşlardaki GSBL oranları gibi pek çok faktör bu oranları etkileyebilir.

Tablo 1. GSBL üreten ve üretmeyen *Escherichia coli* izolatlarının CLSI sınır değerlerine göre E-test ile belirlenen fosfomisin $MİK$ değerleri ve duyarlılıkları (%)

	GSBL pozitif (n= 35)	GSBL negatif (n= 45)	p
$MİK_{50}$ ($\mu\text{g/mL}$)	1	0.75	
$MİK_{90}$ ($\mu\text{g/mL}$)	4	4	0.457
CLSI ($MİK \leq 64 \mu\text{g/mL}$)	35 (%100)	45 (%100)	

Bizim çalışmamızda, çift disk sinerji ve E-test ile GSBL ürettiği saptanan *E. coli* suşları GSBL üretmeyen izolatlarla karşılaştırıldığında fosfomisin direnci saptanmamış ve CLSI'ya göre anlamlı fark bulunmamıştır. Kore, Japonya ve Çin'de yapılan benzer çalışmalarda GSBL üreten *E. coli* suşlarında fosfomisin direnc oranı sırasıyla; %7.1, %1, %4.3 olarak rapor edilmiştir^[22-24].

ÜSİ etkeni *E. coli* idrar izolatlarında yapılan tüm in vitro çalışmalar, fosfomisin etkinliğinin çok yüksek olduğunu göstermektedir. Ancak bu durum her zaman in vivo etkinlikle paralel gidemeyebileceğinden klinik çalışmalarla bu sonuçların desteklenmesi gerekmektedir. Yapılan bir klinik çalışmada 3 g tek doz fosfomisin trometamin ile yedi günlük 2 x 400 mg/gün norfloksasin tedavisi karşılaştırılmış ve fosfomisin klinik iyileşmede uzun süreli tedaviye alternatif bir seçenek olabileceği bildirilmiştir^[25]. Falagas ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir meta-analizde antibiyotiklere karşı direnc oranlarının arttığı son zamanlarda fosfomisin ÜSİ'de alternatif bir ilaç olduğu ifade edilmiştir^[26].

ÜSİ'lerde kısa süreli tedavinin (tek doz veya üç günlük); tedaviye uyum, düşük maliyet, daha az yan etki ve dirençli suşların azalmasını sağlaması gibi avantajları olduğu gösterilmiştir. Ancak komplike infeksiyonlarda, diyabet, yapısal anomaliler varlığında veya takibin zor olacağı olgularda kısa dönem tedavi önerilmemektedir^[27].

Sonuç olarak, son yıllarda ÜSİ'lerde sık ve gereksiz antibiyotik kullanımına bağlı olarak fosfomisin haricindeki oral kullanılan antibiyotiklerde yüksek oranda dirence rastlanıldığı ve GSBL pozitifliğinin hastanede yatan hastalar kadar ayakta hastalarda da yüksek seyrettiği görülmektedir. Bu da hem morbidite hem mortalite artmasıyla birlikte iş gücü kaybı ve maliyet artmasına yol açmaktadır. Bu nedenle; hasta uyumunun yüksek olması, yan etkilerinin az olması, kullanım kolaylığı, uzun zaman içinde direnc gelişiminin diğer antibiyotiklere göre düşük olması, GSBL üreten ve üretmeyen *E. coli* izolatlarında benzer yüksek etkinliğe sahip olmasından dolayı fosfomisin günümüzde ÜSİ'de ilk basamak ampirik tedavide iyi bir alternatif olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak, daha fazla klinik çalışmalarla fosfomisin tedavisinin klinik başarısının da ortaya konması yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, 2000:773-805.
2. Chomarat M. Resistance of bacteria in urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:483-7.
3. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:62-5.
4. Köken G, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Yılmaz M. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin trometamol etkinliği. *ANKEM* 2008;22:23-7.
5. Goettsch W, Van Plet W, Nagelkerke N, Hendrix MG, Buiting AG, Petit PL, et al. Increasing resistance to flouroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:223-8.
6. Patel SS, Balfour JA, 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.
7. Greenwood D. Fosfomycin and fosmidomycin. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ (eds). *Antibiotic and Chemotherapy*. 8th ed. Toronto: Churchill Livingstone, 2003:294-6.
8. Hunter PA, Reeves DS. The current status of surveillance of resistance to antimicrobial agents: report on a meeting. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:1723.
9. Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 2):S79-83.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 18th Informational Supplement. CLSI Document M100-S18. 2008. CLSI, Pennsylvania.
11. Çağan Aktaş S, Genç S, Batirel A, Haciseyitoğlu D, Özer S. CLSI ve EUCAST önerilerine göre genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* idrar izolatlarında fosfomisin duyarlılığı. *Mikrobiyol Bul* 2014;48:545-55.
12. Aykan SB, Ciftci İH. Antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures in Turkey: a meta-analysis. *Mikrobiyol Bul* 2013;47:603-18.
13. Hoşbul T, Özyurt M, Baylan O, Bektöre B, Ardiç N, Ceylan S, et al. In vitro activity of fosfomycin trometol in the treatment of *Escherichia coli* related uncomplicated urinary tract infections. *Mikrobiyol Bul* 2009;43:645-9.
14. Pullukcu H, Aydemir S, Tasbakan M, Sipahi OR, Cilli Hall JR Z, Tunger A. Is there a rise in resistance rates to fosfomycin and other commonly used antibiotics in *Escherichia coli*-mediated urinary tract infections? A perspective for 2004-2011. *Turk J Med Sci* 2013;43:537-41.

15. Arman D, Ağalar C, Dizbay M, Tunçcan ÖG, Tozlu Keten D, 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.
16. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al; Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. *Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). Eur Urol* 2001;40:576-88.
17. Kahlmeter G. The ECO SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens-interim report. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(Suppl A):S15-22.
18. Kepekçi P. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarında fosfomisin trometamol duyarlılığı. T.C. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, 2005.
19. Demir T, Büyükgüçlü 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:e966-70.
20. Uzun A, Gulen D, Tanrıverdi Y, Kaya AD. Fosfomisin ve bazı antimikrobiyal ajanların üriner *Escherichia coli* izolatlarına in vitro etkinliğinin değerlendirilmesi. *Klinik Derg* 2012;25:77-80.
21. 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;26:61-8.
22. Lee SY, Park YJ, Yu JK, Jung S, Kim Y, Jeong SH, et al. Prevalence of acquired fosfomycin resistance among extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in Korea and IS26-composite e transposon surrounding fosA3. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2843-7.
23. Nakamura T, Komatsu M, Yamasaki K, Fukuda S, Higuchi T, Ono T, et al. Susceptibility of various oral antibacterial agents against extended spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Chemother* 2014;20:48-51.
24. Qiao LD, Chen S, Yang Y, Zhang K, Zheng B, Guo HF, et al. Characteristics of urinary tract infection pathogens and their in vitro susceptibility to antimicrobial agents in China: data from a multicenter study. *BMJ Open* 2013;3:e004152.
25. Ferraro G, Ambrosi G, Bucci L, Palmieri R, Palmieri G. Fosfomycin trometamol versus norfloxacin in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections of the elderly. *Chemotherapy* 1990;36(Suppl 1):S46-9.
26. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1862-77.
27. Chambers ST. Cystitis and urethral syndromes. In: Armstrong D, Cohen J (eds). *Infectious Diseases*. 1st ed. 1999:1-7.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Meliha Çağla SÖNMEZER

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Ankara-Türkiye

E-posta: melihakarakoyun@mynet.com