



Yaygın İlaça Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında İntravenöz Fosfomisin İn vitro Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation of In vitro Effectiveness of Intravenous Phosphomycin in Commonly Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Strains

Özlem AYDEMİR (iD), Tuğba AYHANCİ (iD), Gökçen ORMANOĞLU (iD),
Elif ÖZÖZEN ŞAHİN (iD), Mehmet KÖROĞLU (iD)

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Cite this article as: Aydemir Ö, Ayhancı T, Ormanoğlu G, Özözen Şahin E, Köroğlu M. Yaygın ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında intravenöz fosfomisin in vitro etkinliğinin değerlendirilmesi FLORA 2022;27(2):196-201.

ÖZ

Giriş: Son yıllarda yaygın ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının giderek artması klinisyenleri yeni tedavi alternatifleri arayışına yöneltmiştir. 1960'lı yıllarda keşfedilen intravenöz fosfomisin, farklı tedavi seçenekleri ve duyarlılık testinin zorlukları nedeniyle kısa sürede terk edilme noktasına geldi. Ancak son yıllarda yaygın ilaca dirençli gram negatif bakterilerde in vitro ve in vivo aktivitesi nedeniyle yeniden gündeme gelmiştir. EUCAST fosfomisin in vitro etkinlik çalışmalarında minimal inhibitör konsantrasyonunun belirlenmesi için, glukoz-6-fosfat (G6P) ile desteklenmiş agar seyreltmesini önerir. Bu çalışmada, yaygın ilaca dirençli *P. aeruginosa* suşlarının intravenöz fosfomisine karşı in vitro duyarlılıklarının agar dilüsyon yöntemiyle araştırılması ve aynı zamanda glikoz 6-fosfatın besiyerine eklenmesinin veya eklenmemesinin duyarlılık sonuçlarında etkisi olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya laboratuvarımızda bulunan kültür koleksiyonundan seçilen 28 adet yaygın ilaca dirençli *P. aeruginosa* izolatu dahil edildi. İntravenöz (İV) fosfomisin duyarlılığı EUCAST önerileri doğrultusunda; 25 mg/L G6P eklenmiş agar dilüsyon yöntemi ile yapıldı. Ayrıca glukoz 6-fosfatın duyarlılık sonuçlarındaki etkisini görebilmek için G6P eklenmemiş Muller Hinton Agar besiyeri kullanılarak agar dilüsyon yöntemi tekrarlandı ve elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı.

Bulgular: Tüm suşlar, kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli bulundu. Suşların fosfomisin duyarlılığı değerlendirildiğinde; tüm *P. aeruginosa* izolatlarında sapanan MIC değeri EUCAST'ın belirlemiş olduğu epidemiyolojik cut off değeri olan ≤ 128 mg/L'den düşük bulundu. G6P kullanılmadan yapılan duyarlılık testlerinde aynı MIC değerlerinin elde edildiği saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda incelenen yaygın ilaca dirençli *P. aeruginosa* suşlarının tümü İV fosfomisine duyarlı bulunmuştur. Çalışmamızda elde edilen verilere göre *P. aeruginosa* suşlarında fosfomisinin duyarlılık testleri yapılırken G6P kullanılmasına ihtiyaç olmadığı söylenebilir. Yaygın ilaca dirençli *P. aeruginosa* suşlarının etken olduğu infeksiyonlarda kısıtlı tedavi seçeneklerinden birisi fosfomisinidir. Bu nedenle rutin antibiyotik duyarlılık testleri içerisinde yerini alması gerekir.

Anahtar Kelimeler: Fosfomisin; İntravenöz fosfomisin; *Pseudomonas aeruginosa*

ABSTRACT

Evaluation of In vitro Effectiveness of Intravenous Phosphomycin in Commonly Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Strains

Özlem AYDEMİR, Tuğba AYHANCI, Gökçen ORMANOĞLU, Elif ÖZÖZEN ŞAHİN, Mehmet KÖROĞLU

Department Medical Microbiology, Sakarya University Faculty of Medicine, Sakarya, Türkiye

Introduction: In recent years, the increasing number of drug-resistant *P. aeruginosa* strains has led clinicians to seek new treatment alternatives. Discovered in the 1960s, intravenous fosfomycin came to the point of being abandoned in a short time due to the different treatment options and the difficulties of sensitivity testing. However, in recent years, it has come to the fore again due to its in vitro and in vivo activity in common drug-resistant gram-negative bacteria. For determination of minimal inhibitory concentration in fosfomycin in vitro efficacy studies, EUCAST recommends agar dilution supplemented with glucose-6-phosphate (G6P). In our study, we investigated the in vitro susceptibility of fosfomycin in common drug resistant *P. aeruginosa* strains by agar dilution method. At the same time, we aimed to examine the efficacy of G6P in sensitivity results.

Materials and Methods: 28 common drug resistant *P. aeruginosa* isolates selected from the culture collection in our laboratory were included in the study. Intravenous (IV) fosfomycin sensitivity in line with EUCAST recommendations; agar with 25 mg/L G6P was added by dilution method. In our study, in order to see the effect of glucose 6-phosphate on sensitivity results, the agar dilution method was repeated using Muller-Hinton Agar medium without G6P.

Results: When the susceptibility of the strains to fosfomycin was evaluated; all strains were found to be lower than 128 mg/L, which is the epidemiological cut-off value determined by EUCAST. When the sensitivity test was repeated without using G6P, it was observed that there was no change in the MIC results.

Conclusion: Our study has shown the usefulness of routine determination of susceptibility to fosfomycin to support intravenous use, as treatment options against *P. aeruginosa* are decreasing. In addition, our study showed that when determining the MICs of fosfomycin against *P. aeruginosa*, it may not be necessary to supplement with G6P.

Key Words: Fosfomycin; Intravenous fosfomycin; *Pseudomonas aeruginosa*

GİRİŞ

Son yıllarda yaygın ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının giderek daha yaygın hale gelmesi bu tür infeksiyonlarda tedavi seçeneklerini oldukça kısıtlamıştır. *P. aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisi için mevcut seçenekler arasında polimiksinler, anti-pseudomonal karbapenemler, sefepim ve piperasilin-tazobaktam gibi anti-pseudomonal β -laktamlar, aminoglikozitler ve fosfomisin yer almaktadır^[1]. *P. aeruginosa*'nın sahip olduğu çok sayıda intrinsek ve kazanılmış direnç mekanizmaları vardır. Bu nedenle *P. aeruginosa* infeksiyonlarında vakaların %25'inde tedavi sırasında antibiyotik direnci ortaya çıkmakta ve hastaların %50-85'inde tedavi başarısızlığı görülmektedir^[1]. *P. aeruginosa*'nın dirençli suşlarının yol açtığı infeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek olan antibiyotik seçeneklerinin yetersizliği, morbidite ve mortalite açısından önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü 2017'de

karbapeneme dirençli *P. aeruginosa*'nın yeni antibiyotiklere acilen ihtiyaç duyulan "kritik" grupta listelendiğini bildirmiştir. Bu durum klinisyenleri yeni tedavi alternatifleri aramaya yöneltmiştir^[2].

Fosfomisin, bakteri hücre duvarı sentezindeki ilk adımı bloke eden diğer bakteri hücre duvarı inhibitörlerinden farklı bir epoksit antibiyotiktir. Birçok gram pozitif ve gram negatif bakteriyi içeren geniş bir etki spektrumuna sahiptir^[3,4]. Fosfomisinin oral formu (fosfomisin trometamin), intramüsküler formu (fosfomisin kalsiyum) ve intravenöz (İV) formu (fosfomisin disodyum) bulunmaktadır. Fosfomisinin oral formu olan fosfomisin trometamin *Escherichia coli* ve *Enterococcus faecalis*'in neden olduğu komplike olmayan idrar yolu infeksiyonu tedavisinde tek doz olarak kullanılmaktadır^[5]. 1960'larda keşfedilen fosfomisin disodyum (FD), başka antibiyotiklerle tedavi seçeneklerinin olması ve duyarlılık testlerindeki zorluklar (agar dilüsyon yöntemi ve glukoz 6-fosfat gerekliliği) nedeniyle kısa sürede terk edilme nokta-

sına gelmiştir. Son yıllarda, yaygın ilaca dirençli ya da tüm ilaçlara dirençli gram-negatif bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlarda FD kullanımı tekrar gündeme gelmiştir^[6,7]. Fosfomisin duyarlılık testlerinin nasıl yapılması gerektiği ile ilgili kriterlerin ve gerekli sınır değerler tam olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle laboratuvarlarda invitro fosfomisin duyarlılık çalışmalarında zorluklar ve belirsizlikler yaşanmaktadır. Fosfomisin in vitro etkinlik çalışmalarında minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) tespiti için hem Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) hem de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) tarafından, referans yöntem olarak G6P ile desteklenen agar dilüsyonunu (AD) önerilmekle birlikte bazı çalışmalarda G6P'nin gerekli olmadığı yönünde görüşler de mevcuttur^[5,8,9].

Bu çalışmada, yaygın ilaca dirençli *P. aeruginosa* suşlarında FD'nin in vitro duyarlılıklarının agar dilüsyon yöntemiyle araştırılması ve aynı zamanda G6P'nin besiyerine eklenmesinin veya eklenmemesinin duyarlılık sonuçlarında etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Laboratuvarımızın kültür koleksiyonundan seçilen yaygın ilaca dirençli 28 *P. aeruginosa* izolatı bu çalışmaya dahil edildi. *P. aeruginosa* suşlarının sekizi trakeal aspirat, altısı yara, beşi idrar, dördü kan, ikisi periton sıvısı, biri bronkoalveolar lavaj, bir kulak ve bir steril vücut sıvısı örneklerinden izole edilmiştir. Üç veya daha fazla antibiyotik grubundan en az birer antibiyotiğe dirençli olan izolat, yaygın ilaca dirençli suş olarak tanımlandı^[10].

İzolatların Tanımlanması ve Antibiyotik Duyarlılık Testi

Tüm suşların tanımlaması kütle MALDI-TOF MS (Matriks assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry) yöntemi ile (VITEK MS®, Biomérieux, Marcy l'Etoile, France) yapıldı. Suşların antimikrobiyal duyarlılık testleri VITEK 2® otomatize sistemi (Biomérieux, Marcy l'Etoile, France) ile yapıldı. Otomatize sistem ile karbapenem direnci saptanan suşlarda ertapenem gradient strip testi (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France) kullanılarak karbapenem direnci konfirme edildi. Ertapenem gradient strip testinde MIC değeri >2 mg/L ise karbapenem dirençli olarak yorumlandı.

İntravenöz fosfomisin duyarlılığı EUCAST önerileri doğrultusunda agar dilüsyon yöntemi ile yapıldı^[16]. Agar dilüsyon yönteminde; 25 mg/L Glukoz 6-fosfat (Sigma-Aldrich, St Louis, USA) eklenmiş olan Mueller Hinton Agar (MHA) (Becton Dickinson, New Jersey, ABD) kullanıldı. Fosfomisin duyarlılığının araştırılmasında referans yöntem olan agar dilüsyon yönteminde; fosfomisin 0.5 ile 256 mg/L arasında değişen konsantrasyonlarını içeren agar dilüsyon plakları hazırlandıktan sonra 10⁴ CFU/mL'lik bakteri süspansiyonundan ekim yapılarak 35 ± 2°C'de 16-20 saat inkübe edildi. EUCAST ve CLSI'da *P. aeruginosa* için fosfomisin duyarlılık sınır değerleri bulunmadığından EUCAST'ın "sokak tipi suşlarda MİK ECOFF= 128 mg/L; *E. coli* için geçerli olan disk içeriği ve değerlendirme talimatları kullanılarak tedavi edilebilir" önerileri doğrultusunda G6P duyarlılık sonuçları değerlendirildi. Çalışmanın ikinci aşamasında G6P'nin duyarlılık sonuçlarındaki etkisini görebilmek için G6P eklenmemiş MHA besiyeri kullanılarak agar dilüsyon yöntemi tekrarlandı.

BULGULAR

Suşların tamamı kolistin dışındaki diğer tüm antibiyotiklere dirençli bulundu. Suşların IV fosfomisin duyarlılığı değerlendirildiğinde; tüm suşların EUCAST'ın belirlemiş olduğu epidemiyolojik sınır değeri olan ≤128 mg/L'den daha düşük MIC değerlerine sahip olduğu saptandı (Tablo 1), (Şekil 1). G6P kullanılmadan yapılan duyarlılık testlerinde suşların MİK değerlerinde değişiklik olmadığı görüldü.

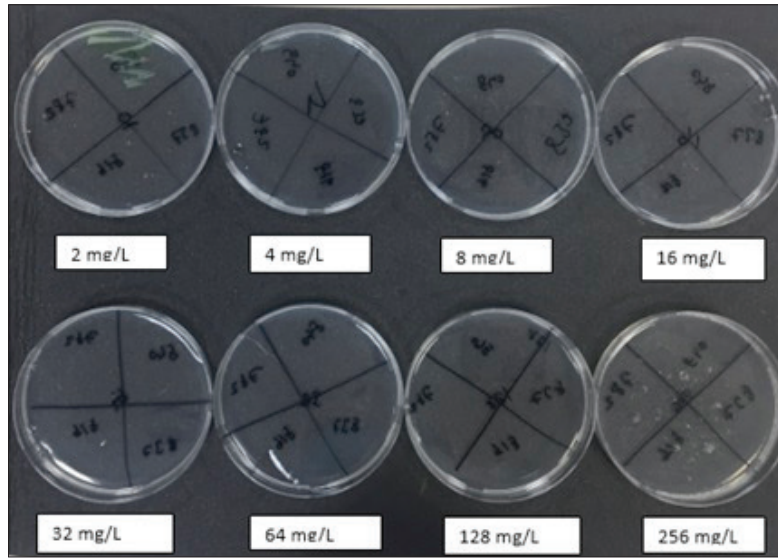
TARTIŞMA

Fosfomisin, etki mekanizması ve diğer antibiyotiklere dirençli suşlarda çapraz direncin görülmemesi nedeni ile günümüzde yaygın/çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde az sayıdaki terapötik seçenektan biri olmaya başlamıştır^[5]. Ancak, fosfomisin in vitro duyarlılık testlerinin yapılma şekli ile ilgili kriterlerin tam olarak belirlenmemesi ve tüm mikroorganizmalar için sınır değerlerinin olmaması nedeniyle birçok laboratuvarlarda rutin duyarlılık çalışmaları yapılmamaktadır. Bu durum fosfomisin klinik kullanımını kısıtlamaktadır^[11,12].

CLSI ve EUCAST fosfomisin in vitro duyarlılık testi için agar dilüsyon yöntemi öneril-

Tablo 1. Yaygın ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının agar dilüsyon duyarlılık yönteminde saptanan IV fosfomisin MIC değerleri

MIC (mg/L)	n	%
<2	15	53.5
4	9	32.1
8	3	10.7
16	1	3.5
Total	28	

**Şekil 1.** Yaygın ilaca dirençli *P. aeruginosa* izolatlarının agar dilüsyon duyarlılık yönteminde saptanan iv fosfomisin MIC değerleri.

mekte ve besiyerine G6P eklenmesini gerektiği vurgulanmaktadır. *Enterobacterales* türlerinde fosfomisin bakteriyel hücrelerine giriş için GlpT ve UhpT taşıyıcılarını kullanmaktadır. Bu taşıyıcıların ekspresyonu, substratları tarafından indüklenir. GlpT; gliserol 3-fosfat tarafından, UhpT ise G6P tarafından indüklenir. Bu nedenle besiyerine G6P eklendiğinde, fosfomisin bakteriyeye daha etkili bir şekilde girer ve MIC değerleri büyük ölçüde azalır. Bununla birlikte, *P. aeruginosa*'da UhpT pompası yoktur. Sınırlı sayıda yapılan karşılaştırmalı çalışmada; besiyerine G6P eklenerek veya eklenmeden *P. aeruginosa* MIC değerlerinin değişmediği rapor edilmiştir. Bu çalışmalar, *P. aeruginosa* izolatlarının fosfomisin duyarlılık testi çalışmalarında besiyerine G6P eklenmesinin gerekli olmayabileceğini göstermiştir^[5]. Bu çalışma dışında yapılan tüm in vitro duyarlılık çalışmalarında besiyerine rutin olarak G6P eklendiği görülmektedir. Çalışmamızda

agar dilüsyon testinde besiyerine eklenen G6P varlığının IV fosfomisin MIC değerleri üzerindeki etkisini araştırdık. Çalışma sonunda, agar dilüsyon testinde besiyerine G6P eklenmesi veya eklenmemesinin Sonuçlarımız besiyerine eklenen G6P'ın antibiyogram sonuçlarını etkilemediğini gösterdi^[5].

CLSI ve EUCAST kılavuzlarında *E. coli* veya *Enterobacterales* türleri için IV fosfomisin sınır değerleri belirlenmekle birlikte *P. aeruginosa* için fosfomisin duyarlılık sınır değerleri belirlenmemiştir. Bu durum, fosfomisin *P. aeruginosa* infeksiyonlarında klinik kullanımını sınırlandırmaktadır. EUCAST; *P. aeruginosa* için sınır değerleri yayınlamamasına rağmen, sokak tipi suşlar (sokak tipi suşlarda epidemiyolojik sınır değeri (ECOFF) 128 mg/L; *E. coli* için geçerli olan disk içeriği ve değerlendirme talimatları kullanılarak tedavi edilebilir) ile gelişen infeksiyonların fosfomisin ve

diğer antibiyotiklerin kombine kullanımı ile tedavi edilebileceği bildirilmektedir. *P. aeruginosa* suşlarında IV fosfomisinin in vitro duyarlılığının değerlendirildiği bazı çalışmalarda, CLSI veya EUCAST kılavuzlarındaki *Enterobacterales* sınır değerleri kullanılmıştır^[5]. Önerilen agar dilüsyon yöntemi yoğun emek ve zaman gerektirmesi, aynı zamanda maliyet etkinliği nedeni ile klinik mikrobiyoloji laboratuvarının büyük bir kısmı için pratik ve rutinde uygulanabilir bir yöntem değildir. Bu durum tedavide fosfomisinin kullanımını daha da kısıtlı hale getirmektedir. Zorunlu durumlar haricinde klinisyenler tarafından tedavi alternatifi olarak görülmemektedir.

Agar dilüsyon yöntemi kullanılarak yaygın ilaca dirençli *P. aeruginosa* suşlarının fosfomisine karşı in vitro duyarlılığını test ettiğimiz çalışmamızda EUCAST'ın önerdiği ECOFF değerlerine göre tüm suşların fosfomisine duyarlı olduğunu saptadık. Ancak, *P. aeruginosa* suşlarına karşı fosfomisin in vitro duyarlılık sınır değerlerinin olmayışı kesin çıkarımlar yapmamızı ve diğer az sayıdaki çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırmamızı sınırlandırmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda bulduğumuz duyarlılık oranlarının diğer çalışmalarla kıyaslanması doğru olmayabilir. Avusturalya'da yapılan bir çalışmada, yaygın ilaca dirençli olan ve yaygın ilaca dirençli olmayan *P. aeruginosa* izolatlarının %61'i agar dilüsyon yöntemi ile fosfomisine duyarlı olduğu (MIC ≤ 64 mg/L olarak kabul ederek) ve her iki grupta benzer bir MIC dağılımı olduğu görülmüştür^[5]. Başka bir çalışmada ise meropenem duyarlı olmayan *P. aeruginosa* izolatları agar dilüsyon yöntemi ile fosfomisine karşı %75 oranında duyarlı bulunmuştur^[13]. Bunun aksine Brezilya'dan Perdigao-Net ve arkadaşları %7 ile çok daha düşük duyarlılık oranları bildirmişlerdir^[14]. Perdigao-Net ve arkadaşları çalışmalarında disk difüzyon ve agar dilüsyon yöntemlerini karşılaştırmışlar ve disk difüzyon yöntemi ile tüm suşları duyarlı bulurken; agar dilüsyon yöntemi ile bu oranı %7 olarak saptamışlardır. Ancak, diğer çalışmalardan farklı olarak araştırmacılar, agar dilüsyon yönteminde *Enterobacterales* için belirlenen MIC kabul etmişler ve fosfomisin MIC > 32 mg/L olan suşları dirençli olarak kabul etmişlerdir. Oranlarının diğer çalışmalara göre düşük olması, bu durumla açıklanabilir.

Smith ve arkadaşları ise farklı bölgelerden topladıkları *P. aeruginosa* suşlarında dört farklı yöntem ile FD duyarlılık çalışması yapmışlar ve sonuçları değerlendirirken *E. coli* için belirlenen sınır değerleri kullanmışlardır. Çalışmada *P. aeruginosa* suşlarındaki FD duyarlılık oranlarının yöntem ve bölgeye göre değiştiğini göstermişlerdir. Çalışmalarında agar dilüsyon yöntemi ile duyarlılık oranlarının bölgeler göre %56.9 ile %61.1 arasında değiştiğini belirtmişlerdir^[15]. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar değerlendirildiğinde; tüm suşların İV fosfomisin MIC 32 mg/L'nin altında bulunduğu ve merkezimizde izole edilen yaygın ilaca dirençli *P. aeruginosa* suşlarındaki fosfomisin duyarlılığının %100 olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda incelenen yaygın ilaca dirençli *P. aeruginosa* suşlarının tümünde FD duyarlı bulunmuştur. Ancak, *P. aeruginosa* suşlarında fosfomisin duyarlılığının test edilmesi için EUCAST ve CLSI agar dilüsyon yöntemini önermiş olsa da halen standardize edilmiş fosfomisin duyarlılık sınır değerlerinin bulunmadığı görülmektedir.

Çalışmamızda elde edilen verilere göre *P. aeruginosa* suşlarında fosfomisinin duyarlılık testleri yapılırken G6P kullanılmasına ihtiyaç olmadığı söylenebilir. Yaygın ilaca dirençli *P. aeruginosa* suşlarının etken olduğu infeksiyonlarda kısıtlı tedavi seçeneklerinden birisi fosfomisindir. Bu nedenle rutin antibiyotik duyarlılık testleri içerisinde yerini alması gerekir. Besiyerine G6P eklenmeden yapılan agar dilüsyon testleri ve agar dilüsyon yöntemi dışındaki antibiyotik duyarlılık test yöntemlerinin kullanımı konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Etik Kurul onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 55, Tarih 07.01.2021).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: ÖA

Analiz/Yorum: ÖA

Veri sağlama: GO, TA, EÖŞ

Yazım: ÖA

Gözden Geçirme ve Düzeltme: MK

Onaylama: MK

KAYNAKLAR

1. Bilal H, Peleg AY, McIntosh MP, Styles IK, Hirsch EB, Landersdorfer CB et al. Elucidation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic determinants of fosfomycin activity against *Pseudomonas aeruginosa* using a dynamic in vitro model. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(6):1570-78. <https://doi.org/10.1093/jac/dky045>
2. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2018;18(3):318-27 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
3. Albur MS, Noel A, Bowker K, MacGowan A. The combination of colistin and fosfomycin is synergistic against NDM-1-producing Enterobacteriaceae in invitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model experiments. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:560-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.07.019>
4. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos E. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010;10:43-50. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70325-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70325-1)
5. 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>
6. Dinh A, Salomon J, Bru JP, Bernard L. Fosfomycin: efficacy against infections caused by multidrug-resistant bacteria. *Scand J Infect Dis* 2012;44(3):182-9. <https://doi.org/10.3109/00365548.2011.616221>
7. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43(1):52-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010>
8. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST MIC and zone diameter distributions and ECOFFs V.10.0 2020 <http://www.eucast.org>.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2020. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 30th informational supplement. CLSI document M100-S76. Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
10. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar;18(3):268-81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
11. Díez-Aguilar M, Cantón R. New microbiological aspects of fosfomycin. *Rev Esp Quimioter* 2019;32:8-18.
12. Díez-Aguilar M, Morosini MI, del Campo R, García-Castillo M, Zamora J, Cantón R. In vitro activity of fosfomycin against a collection of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 16 Spanish hospitals: establishing the validity of standard broth microdilution as susceptibility testing method. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(11):5701-3. <https://doi.org/10.1128/AAC.00589-13>
13. Flamm RK, Rhomberg PR, Watters AA, Sweeney K, Ellis-Grosse EJ, Shortridge D. Activity of fosfomycin when tested against US contemporary bacterial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019; 93(2):143-46. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.08.010>
14. Perdigão-Neto LV, Oliveira MS, Rizek CF, Carrilho CM, Costa SF, Levin AS. Susceptibility of multiresistant gram-negative bacteria to fosfomycin and performance of different susceptibility testing methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(3):1763-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.02048-13>
15. Smith EC, Brigman HV, Anderson JC, Emery CL, Bias TE, Bergen PJ, et al. Performance of four fosfomycin susceptibility testing methods against an international collection of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *J Clin Microbiol* 2020;22;58(10):e01121-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.01121-20>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Özlem AYDEMİR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

Sakarya-Türkiye

E-posta: kkozlem@hotmail.com