

Pola Sensitivitas Isolat Klinis Bakteri Gram Negatif Multiresisten Obat Terhadap Fosfomisin dari Beberapa Rumah Sakit Kota Pekanbaru

Dewi Anggraini,^{1*} Atya Nasmah,² Fauzia Andrini³

ABSTRACT

Over the last few years, there has been a decrease in amount of effective antibiotics, coincide with the lack of new antibiotics relevant for the treatment of Gram negative multi-drug resistant organisms infections. This problem can be overcome by the assessment and re-introduction of old antibiotics such as fosfomycin. Fosfomycin is a broad spectrum antibiotic that is bactericidal. This study aimed to find out the sensitivity pattern of clinical isolate multi-drug resistant Gram negative bacteria to fosfomycin with descriptive cross sectional method. The sample used in this study was clinical isolates collection of Microbiology Laboratory Faculty of Medicine, University of Riau from Hospitals in Pekanbaru. The result shows sensitivity to fosfomycin *Escherichia coli* producing ESBL (88%), *Klebsiella pneumoniae* producing ESBL (95%), *Acinetobacter baumannii* resistant meropenem (27%), *Pseudomonas aeruginosa* resistant meropenem (36%) and *K.pneumoniae* resistant meropenem (70%). Fosfomycin can be used as alternative therapy for infections caused by Gram-negative Multi-drug resistant organisms.

Keyword: fosfomycin, Gram-negative, multi-drug resistant organisms, pekanbaru

Multi-drug resistant organisms (MDRO) adalah mikroorganisme terutama bakteri yang resisten terhadap beberapa golongan antibiotik sehingga terapi antibiotik tidak efektif terhadap bakteri tersebut.^{1,2} Terdapat beberapa contoh MDRO yang menjadi perhatian yaitu *extended spectrum beta-lactamase-producing Gram negative bacilli* (ESBLs), *carbapenem-resistant Enterobacteriaceae* (CRE), *multidrug-resistant Acinetobacter baumannii* dan lain sebagainya. Manifestasi klinis infeksi MDRO serupa dengan infeksi bakteri yang sensitif terhadap antibiotik akan tetapi pilihan terapi untuk infeksi MDRO sangat terbatas.³

Infeksi yang disebabkan oleh MDRO berhubungan dengan peningkatan mortalitas, morbiditas, lama perawatan di rumah sakit dan biaya pengobatan yang besar. Menurut laporan dari *Review on Antimicrobial Resistance* tahun 2014, konsumsi antibiotik secara global meningkat hampir 40% dan

setidaknya 50.000 nyawa menderita resistensi antibiotik setiap tahun di seluruh Eropa dan Amerika Serikat. Pada tahun 2050 diperkirakan MDRO akan membunuh 10 juta jiwa di seluruh dunia setiap tahunnya dan mengakibatkan kerugian mencapai 100 juta dolar.⁴

Menurut *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), setiap tahun di Amerika Serikat dilaporkan dua juta orang terinfeksi MDRO dan 23.000 orang meninggal dunia. Kasus *Enterobacteriaceae* penghasil *Extended-spectrum ð-lactamase* sebanyak 26.000 kasus, 9.300 untuk kasus *Carbapenem resistant Enterobacteriaceae*, 7.300 kasus *Multidrug-resistant Acinetobacter* dan 6.700 kasus untuk masalah *Multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa*.⁵

Berdasarkan laporan Komite Pengendalian Resistensi Antibiotik (KPR), prevalensi bakteri penghasil ESBL di Indonesia pada tahun 2016 mencapai 45% - 89%.⁶ Menurut data Laboratorium Mikrobiologi Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Arifin Achmad Provinsi Riau dalam buku *Pola Resistensi Kuman* tahun 2016 didapatkan, *Klebsiella pneumoniae* resisten terhadap

* Korespondensi penulis : dewianggrainiyovi@gmail.com

¹ KJF Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

² Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³ KJF Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

meropenem 17%, *Acinetobacter baumannii* resisten meropenem 48%, *Pseudomonas aeruginosa* resisten meropenem 30%, dan *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL 73%.⁷

Selama beberapa tahun terakhir, terjadinya penurunan jumlah antibiotik yang efektif bersamaan dengan kurangnya antibiotik baru yang relevan untuk pengobatan infeksi MDRO Gram negatif. Masalah ini dapat diatasi dengan penilaian dan pengenalan ulang antibiotik lama seperti fosfomisin. Fosfomisin adalah antibiotik yang bersifat bakterisidal dengan spektrum yang luas. Beberapa penelitian menemukan bahwa 90% isolat MDRO sensitif terhadap fosfomisin. Antibiotik ini memiliki aktivitas *in vitro* dan *in vivo* terhadap berbagai macam MDRO, bakteri XDR (*extensively drug-resistant*) dan bakteri PDR (*pan drug-resistant*) sehingga fosfomisin menjadi salah satu antibiotik alternatif yang baik untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri tersebut.^{8,9}

Suatu penelitian di Inggris mengatakan bahwa beberapa rumah sakit besar menggunakan antibiotik fosfomisin untuk pengobatan MDRO.¹⁰ Pada penelitian di tiga rumah sakit pendidikan di Indonesia yaitu Surabaya (RS. Dr. Soetomo), Malang (RS. Dr. Saiful Anwar) dan Semarang (RS. Dr. Kariadi) melaporkan sensitivitas bakteri Penghasil ESBL, *E.coli* dan *K.pneumonia* terhadap antibiotik fosfomisin adalah 86%. Penelitian ini menyimpulkan bahwa antibiotik fosfomisin merupakan terapi empiris pada infeksi bakteri penghasil ESBL.¹¹ Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Umum

Dokter Soedarso Pontianak pada tahun 2013, didapatkan sensitivitas bakteri terhadap antibiotik fosfomisin sebesar 59,49%.¹²

Beberapa rumah sakit di Kota Pekanbaru sendiri tidak rutin dilakukan uji sensitivitas terhadap antibiotik fosfomisin sehingga hal ini menarik perhatian penulis untuk melakukan penelitian tentang pola sensitivitas beberapa bakteri gram negatif multi resisten obat terhadap antibiotik fosfomisin.

METODE

Desain penelitian ini adalah deskriptif cross-sectional. Jumlah sampel penelitian ini sebesar 203 isolat klinis bakteri Gram negatif multiresisten obat koleksi Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau yang berasal dari beberapa rumah sakit di Kota Pekanbaru. Penelitian ini dilakukan pada bulan Desember 2017 sampai April 2018 di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau.

HASIL

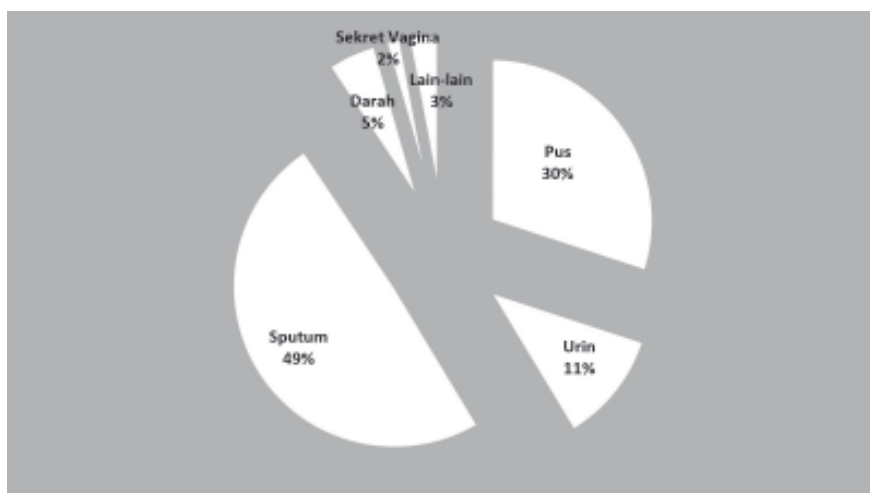
Pada penelitian ini sampel yang digunakan adalah 5 jenis bakteri yaitu *Escherichia coli* penghasil ESBL, *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL, *Acinetobacter baumannii* resisten meropenem, *Pseudomonas aeruginosa* resisten meropenem dan *Klebsiella pneumoniae* resisten meropenem, dengan total sampel 203 isolat klinis.

Tabel 1 Pola bakteri Gram negatif multiresisten obat

No.	Nama bakteri	Jumlah isolat
1.	<i>Escherichia coli</i> penghasil ESBL	34
2.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> penghasil ESBL	40
3.	<i>Acinetobacter baumannii</i> resisten meropenem	66
4.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resisten meropenem	33
5.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> resisten meropenem	30
Total		203

Tabel 1 menggambarkan jumlah isolat klinis yang digunakan yaitu *Escherichia coli* penghasil ESBL 34 isolat, *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL 40 isolat, *Acinetobacter baumannii* resisten

meropenem 66 isolat, *Pseudomonas aeruginosa* resisten meropenem 33 isolat dan *Klebsiella pneumoniae* resisten meropenem 30 isolat.



Gambar 1. Pola asal spesimen isolat klinis Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

Gambar 1 menggambarkan isolat klinis paling banyak berasal dari spesimen sputum yaitu 100 isolat (49%).

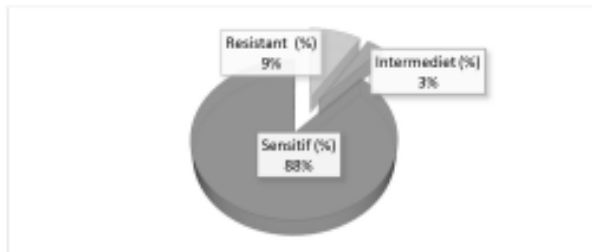
Tabel 2. Asal spesimen

Nama Bakteri	Sputum (%)	Pus (%)	Urin (%)	Darah (%)	Sekret Vagina (%)	Dan lain-lain (%)	Total (%)
<i>E.coli</i> penghasil ESBL	6	31	31	10	33	0	17
<i>K.pneumoniae</i> penghasil ESBL	21	18	17	10	66	16	20
<i>A.baumannii</i> resisten meropenem	38	32	13	20	0	60	32
<i>P.aeruginosa</i> resisten meropenem	22	10	13	0	0	34	17
<i>K.pneumoniae</i> resisten meropenem	13	8	26	60	0	0	14
Total	100 (49%)	61 (30%)	23 (11%)	10 (5%)	3 (2%)	6 (3%)	203

Tabel 2 menggambarkan isolat klinis yang berasal dari sputum terbanyak adalah *A.baumannii* resisten meropenem yaitu 38% dan yang paling sedikit adalah *E.coli* penghasil ESBL 6%.

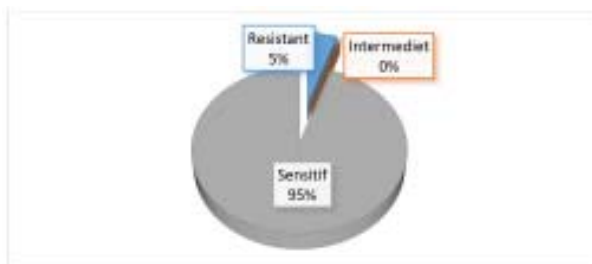
A.baumannii resisten meropenem merupakan isolat klinis yang paling banyak berasal dari pus (32%). Pada asal spesimen urin paling banyak adalah bakteri *E.coli* penghasil ESBL 31% dari 23 isolat. Asal

spesimen darah, sekret vagina dan lain-lain isolat paling banyak adalah *K.pneumoniae* resisten meropenem (60%), *K.pneumoniae* penghasil ESBL (66%) dan *A.baumannii* resisten meropenem (60%).



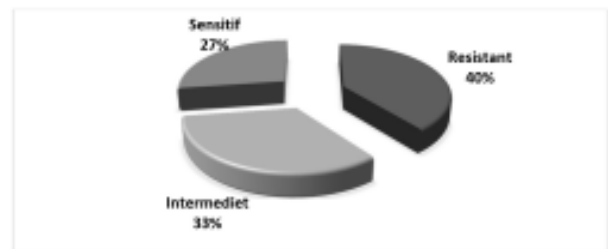
Gambar 2 Pola sensitivitas hambat bakteri *Escherichia coli* penghasil ESBL terhadap antibiotik fosfomisin

Gambar 2 menunjukkan bahwa 34 jumlah isolat klinis yang dilakukan uji sensitivitas didapatkan 88% bakteri *E.coli* penghasil ESBL sensitif terhadap antibiotik fosfomisin, 9% resisten dan 3% intermediet.



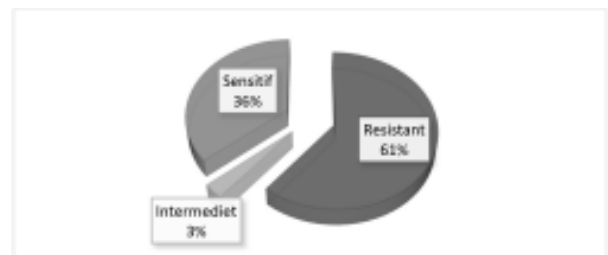
Gambar 3. Pola sensitivitas bakteri *Klebsiella pneumoniae* penghasil ESBL terhadap antibiotik fosfomisin

Gambar 3 menunjukkan pola sensitivitas bakteri *K. pneumoniae* penghasil ESBL terhadap antibiotik fosfomisin dapat dilihat pada tabel 4.3. Penelitian ini menunjukkan bahwa dari 40 isolat klinis didapatkan 5% bakteri *K. pneumoniae* penghasil ESBL resisten terhadap antibiotik fosfomisin dan 95% sensitif terhadap fosfomisin



Gambar 4. Pola sensitivitas hambat bakteri *Acinetobacter baumannii* resisten meropenem terhadap antibiotik fosfomisin

Hasil dari uji sensitivitas bakteri *A.baumannii* resisten meropenem adalah 27% sensitif dan 39% resisten terhadap antibiotik fosfomisin dengan 66 isolat klinis. Pola sensitivitas bakteri *Acinetobacter baumannii* resisten meropenem terhadap antibiotik fosfomisin.



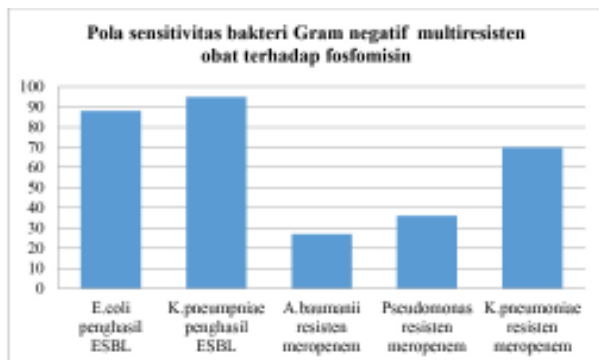
Gambar 5 Pola sensitivitas hambat bakteri *Pseudomonas aeruginosa* resisten meropenem terhadap antibiotik fosfomisin

Penelitian ini menunjukkan bahwa bakteri *Pseudomonas aeruginosa* resisten meropenem sensitif terhadap antibiotik fosfomisin sebesar 36% dan resisten 61%.



Gambar 6. Pola sensitivitas hambat bakteri *Klebsiella pneumoniae* sisten meropenem terhadap antibiotik fosfomisin.

Hasil penelitian ini didapatkan dari 30 isolat klinis *K. pneumoniae* resisten meropenem 70% sensitif dan 20% resisten terhadap antibiotik fosfomisin.



Gambar 7 Pola sensitivitas beberapa bakteri Gram negatif multiresisten obat terhadap fosfomisin.

Isolat klinis yang memiliki sensitivitas paling tinggi terhadap fosfomisin adalah *K. pneumoniae* penghasil ESBL (95%), diikuti oleh *E. coli* penghasil ESBL (88%), *K. pneumoniae* resisten meropenem (70%), *P. aeruginosa* resisten meropenem (36%) dan sensitivitas yang paling rendah adalah bakteri *A. baumannii* resisten meropenem (27%).

PEMBAHASAN

Berdasarkan Gambar 2 didapatkan hasil uji sensitivitas *E.coli* penghasil ESBL yaitu resisten sebanyak 3 isolat (9%), intermediet 1 isolat (3%) dan sensitif 30 isolat (88%). Penelitian lain menunjukkan hasil sensitivitas yang lebih tinggi dibandingkan penelitian ini. Penelitian oleh Khan dkk. pada tahun 2011 – 2012, sensitivitas fosfomisin terhadap *E.coli* penghasil ESBL sebesar 93% dengan menggunakan 381 isolat yang berasal dari urin.¹³ Hasil pada penelitian yang dilakukan oleh Kuntaman dkk. pada tahun 2011 menyatakan bahwa fosfomisin sensitif terhadap bakteri *E. coli* penghasil ESBL sebesar 95%.¹¹ Hasil penelitian di India yang dilakukan oleh Gupta *et al* pada tahun 2013 dengan metode sensitivitas *E-test* mendapatkan hasil yaitu 78 bakteri *E.coli* penghasil ESBL, 100% sensitif terhadap fosfomisin.¹⁴

Perbedaan dari semua hasil penelitian tersebut disebabkan oleh perbedaan asal spesimen, jumlah spesimen yang digunakan, metode uji sensitivitas,

tahun penelitian dan tempat penelitian. Berdasarkan penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa fosfomisin menunjukkan hasil yang baik terhadap bakteri *E.coli* penghasil ESBL.^{13,14} Fosfomisin merupakan antibiotik dengan aktivitas *in vitro* yang baik melawan patogen umumnya yang menyebabkan infeksi saluran kemih. Fosfomisin aktif terhadap patogen Gram-negatif dan Gram-positif termasuk *E.coli*, *Enterobacter spp.* dan *Klebsiella*.¹⁵ Fosfomisin telah direkomendasikan oleh beberapa peneliti untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh *E.coli* penghasil ESBL.¹⁶

Berdasarkan Gambar 3 hasil uji sensitivitas antibiotik fosfomisin terhadap bakteri *K.pneumoniae* penghasil ESBL dengan jumlah isolat 40 isolat klinis didapatkan bakteri tersebut memiliki sensitivitas yang paling tinggi terhadap fosfomisin yaitu sebesar 95% dan 5% resisten terhadap fosfomisin. Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian prospektif pada tahun 2017 di India oleh Banerjee dkk. bahwa sensitivitas dari *K. pneumoniae* penghasil ESBL terhadap fosfomisin sebesar 93.61%.¹⁷ Penelitian yang dilakukan oleh Kuntaman dkk. dengan mengambil isolat klinis dari berbagai Rumah Sakit Pendidikan di Indonesia menunjukkan hasil sensitivitas *K.pneumoniae* penghasil ESBL terhadap fosfomisin sebesar 94%.¹¹

Berbeda dengan penelitian oleh Matthew dkk. pada tahun 2013 - 2015 dengan metode studi retrospektif mendapatkan hasil sensitivitas yang lebih rendah yaitu sensitivitas fosfomisin terhadap *K.pneumoniae* penghasil ESBL sebesar 81%.¹⁰ Penelitian Bielen dkk. meneliti 288 isolat dari beberapa *medical center* di Kroasia tahun 2014-2016 menyatakan bahwa 80% bakteri *K.pneumoniae* penghasil ESBL sensitif terhadap fosfomisin.¹⁸ Hasil presentase sensitivitas bakteri *K.pneumoniae* penghasil ESBL terhadap fosfomisin yang bervariasi disebabkan oleh perbedaan tingkat penggunaan antibiotik fosfomisin serta pola kuman di setiap wilayah yang berbeda.

Mekanisme resistensi fosfomisin terbagi menjadi tiga, pertama didasarkan pada penurunan serapan oleh bakteri karena mutasi gen yang mengkodekan transporter *glycerol-3-phosphate*, mekanisme kedua didasarkan mutasi pada tempat pengikatan enzim yang ditargetkan dan mekanisme yang ketiga didasarkan pada inaktivasi fosfomisin

baik melalui pembelahan enzimatis atau dengan fosforilasi kelompok fosfat. Metanoenzim FosA, FosB, dan FosX pada fosfomisin struktur epoksida membelah dengan glutathione (FosA), *bacillithiol* dan *thiols* lainnya (FosB) atau air (FosX) berfungsi sebagai nukleofil. Sehubungan dengan fosforilasi kelompok fosfonat, FomA dan FomB adalah kinase yang mengkatalisis fosforilasi fosfomisin ke keadaan difosfat dan trifosfat masing-masing.⁹

Berdasarkan Gambar 4 pola sensitivitas *A.baumannii* resisten meropenem dalam penelitian ini, menunjukkan bahwa dari 66 isolat klinis *A. baumannii* resisten meropenem memiliki sensitivitas yang paling rendah terhadap fosfomisin yaitu sensitif (27%), intermediet (33%) dan resisten (39%). Penelitian ini menunjukkan hasil yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hoosen di Afrika Utara pada tahun 2016 dengan metode difusi cakram dan metode *E-test* didapatkan dari 72 bakteri MDRO *A.baumannii*, 100% sensitif terhadap fosfomisin.¹⁹ Hasil penelitian oleh Falagas dkk menyatakan bahwa hampir seluruh bakteri *A.baumannii* resisten terhadap fosfomisin.²⁰ Perbedaan hasil ini disebabkan oleh tahun penelitian yang berbeda, bakteri *A.baumannii* tercatat sebagai bakteri dengan resistensi antimikroba yang luas dan kemampuan untuk memperoleh gen resistensi yang sangat cepat.²¹ Bakteri *A.baumannii* juga dapat mengalami mekanisme resistensi intrinsik, berdasarkan CLSI 2016 *A.baumannii* mengalami resistensi intrinsik terhadap fosfomisin.²²

Kemampuan bakteri untuk memanfaatkan berbagai strategi dalam menahan antimikroba, salah satunya mekanisme resistensi intrinsik. Resistensi intrinsik adalah kemampuan alami dari bakteri untuk menahan aktivitas antimikroba tertentu melalui karakteristik struktural dan fungsional sehingga tidak sensitifnya antimikroba terhadap bakteri. Sensitivitas antimikroba dapat disebabkan oleh kurangnya afinitas antimikroba, tidak dapat masuknya obat ke dalam sel bakteri, ekstrusi obat oleh eksportir aktif yang dikodekan oleh kromosom dan produksi enzim yang menginaktivasi obat.²³

Berdasarkan Gambar 5 hasil penelitian ini dari 33 jumlah isolat klinis didapatkan pola sensitivitas *P. aeruginosa* resisten meropenem terhadap fosfomisin adalah resisten sebanyak 61% dan sensitif sebanyak 36%. Hasil penelitian ini sejalan dengan

penelitian oleh Bielen dkk. di Kroasia pada tahun 2014 – 2016 di beberapa *medical center* didapatkan bahwa 6 dari 16 isolat *P.aeruginosa* resisten meropenem sensitif terhadap fosfomisin (37%).²⁰ Penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Elizabeth dkk juga menunjukkan hasil yang sama yaitu, sensitivitas MDRO *P.aeruginosa* terhadap fosfomisin sebesar 38%.²⁴ Bakteri MDR *P.aeruginosa* merupakan bakteri Gram negatif yang menyebabkan infeksi nosokomial. Penggunaan antibiotik fosfomisin efektif dalam terapi kombinasi untuk pengobatan bakteri MDR *P.aeruginosa* sehingga antibiotik ini disarankan untuk infeksi berat.⁹

Berdasarkan Gambar 6 didapatkan dari 30 isolat klinis *K.pneumoniae* resisten meropenem dengan hasil sensitivitas terhadap fosfomisin sebesar 70%. Hasil berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Sayantan dkk.pada tahun 2017 mendapatkan bahwa dari 2229 isolat bakteri *K.pneumoniae* resisten *carbapenem*, 90,47% sensitif terhadap fosfomisin.Fosfomisin memiliki aktivitas *in vitro* yang tinggi terhadap isolat MDR, penghasil ESBL dan *Enterobacteriaceae* resisten karbapenem.¹⁷ Fosfomisin adalah antibiotik oral dengan resistensi yang rendah dan biasa digunakan untuk mengobati infeksi saluran kemih. Manfaat lain dari fosfomisin adalah harganya yang relatif murah, dosis rendah, non toksik, tidak menyebabkan alergi dan kecenderungan untuk menampilkan sedikit resistensi silang terhadap antibiotik. Fosfomisin adalah antibiotik lama dan alasan munculnya antibiotik ini adalah kurangnya antibiotik yang lebih baru untuk pengobatan infeksi akibat bakteri yang sudah resisten terhadap berbagai macam obat.^{14,25}

SIMPULAN

Isolat klinis bakteri Gram negatif multiresisten obat yang memiliki sensitivitas paling tinggi terhadap fosfomisin adalah *K. pneumoniae* penghasil ESBL (95%), diikuti oleh *E. coli* penghasil ESBL (88%), *K. pneumoniae* resisten meropenem (70%), *P. aeruginosa* resisten meropenem (36%) dan sensitivitas yang paling rendah adalah bakteri *A. baumannii* resisten meropenem (27%). Fosfomisin dapat dijadikan terapi alternatif untuk infeksi yang disebabkan oleh bakteri MDR Gram-negatif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dorland WA, Newman. Kamus kedokteran Dorland edisi 31, Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC;2010. p.567, 1003.
2. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.8 Tahun 2015; Program pengendalian resistensi antimikroba di rumah sakit;2015.
3. Jane D. Siegel, MD; Emily Rhinehart, RN MPH CIC; Marguerite Jackson, PhD; Linda Chiarello, RN MS; The healthcare infection control practices advisory committee. Management of multidrug-resistant organisms in healthcare setting;2017.p5-8.
4. O'Neil J. Review on antimicrobial resistance. antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nation.2014;20-6
5. U.S. Department of Health and Human Services; Centers for Disease Control and Prevention; Antibiotic resistance threats In The United States;2013
6. Paraton H, Program pengendalian resistensi antimikroba di Rumah Sakit; Komite Pengendalian Resistensi Antibiotik;2016
7. Anggraini D, Pola resistensi RSUD Arifin Achmad tahun 2016;2016
8. Fosfomycin. Petunjuk penggunaan, deskripsi general anti-infeksi untuk penggunaan sistemik, Omedicine. Available from: URL;http://omedicine.info/id/fosfomycin.html
9. Dijkmans AC, Zacarias NVO, Burggraaf J, Mouton JW, Wilms EB, Nieuwkoop CV, Touw DJ, Stevens J, Kamerling IMC. Fosfomycin: Pharmacological, Clinical and Future Perspectives.2017;6(4): 24
10. Matthews C, Barrett L, Warren S, Stoesser N, Snelling, Scarborough M, Jones N. Oral fosfomycin for treatment of urinary tract infection: a retrospective cohort study. BMC Infectious Diseases (2016);2016.
11. Kuntaman K, Santoso S, Wahjono H, Mertaniasih NM, Lestari ES, Farida H, dkk. The Sensitivity pattern of extended spectrum beta lactamase-producing bacteria against six antibiotics that routinely used in clinical setting; Indon Med Assoc:61:2011
12. Nurmala, Virgiandhy I, Andriani, Liana D. Resistensi dan sensitivitas bakteri terhadap antibiotik di RSUD dr. Soedarso Pontianak Tahun 2011-2013;2013
13. Khan UI, Mirza IA, Ikram A, Ali S, Hussain A, Ghafoor T. In Vitro activity of fosfomycin tromethamine against extended spectrum beta-lactamase producing urinary tract bacteria. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. 2014: 4(12); 914-917
14. Gupta V, Rani H, Singla N, Kaistha N, Chander J. Determination of extended-spectrum β -lactamases and AmpC production in uropathogenic isolates of *Escherichia coli* and susceptibility to fosfomycin. J Lab Physicians 2013;5:90-3
15. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. Clin Microbiol Rev 2016;29:321-47.
16. Karageorgopoulos DE, Wang R, Xu-Hong Y, Falagas ME. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in gram-negative pathogens. J. Antimicrob. Chemother. 2012 67:255–268. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr466>
17. Banerjee S, Sengupta M, Sarker TK. Fosfomycin susceptibility among multidrug-resistant, extended-spectrum beta-lactamase-producing, carbapenem-resistant uropathogens.2017;33.2.149-154
18. Bielen L, Likic R, Erdeljac V, Marekovic I, Firis N, Medic MG, Godan A, Tomic I, Hunjak B, Markotic A, Bejuk D, Ticic V, Balzar S, Bedenic B. Activity of fosfomycin against nosocomial multiresistant bacterial pathogens from Croatia: a multicentric study. Croat Med J. 2018;59:56-64 <https://doi.org/10.3325/cmj.2018.59.56>
19. Hoosen AA, Baba K. In-vitro activity of Fosfomycin against clinical isolates of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* complex and *Pseudomonas aeruginosa* at a South African academic hospital. International Journal of Infectious Diseases 45S (2016) 1–477

20. Falagas ME, Kanellopoulou MD, Karageorgopoulos DE, Dimopoulos G, Rafailidis PI, Skarmoutsou ND, Papafrangas EA. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant Gram negative bacteria to fosfomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008. 27(6):439-43. doi: 10.1007/s10096-007-0456-4
21. Abbott JI, Cerqueira GM, Bhuiya S. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: Laboratory challenges, mechanistic insights and therapeutic strategies. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 11(4):395-409:2013.
22. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Performance Standards for Antimicrobia; Susceptibilit Testing 26th Edition;2016
23. Giguère S, Antimicrobial Drug Action and Interaction: An Introduction. *Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine* 4th edn:USA;2006
24. Elizabeth AN, Sekeres J, Hall GS, Duin DV. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to Multidrug-Resistant Organisms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.2012;p. 5744–5748
25. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: Use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1069-77.