

Fosfomisin ve Bazı Antimikrobiyal Ajanların Üriner *Escherichia coli* İzolatlarına *In Vitro* Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation of In Vitro Activity of Fosfomycin and Other Antimicrobial Agents against Urinary Escherichia coli Isolates

Aslıhan Uzun¹, Dumrul Gülen², Yeliz Tanrıverdi³, Ayşe Demet Kaya³

¹Tekirdağ Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Tekirdağ, Türkiye

²Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Tekirdağ, Türkiye

³Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Özet

Amaç: Fosfomisin, komplike olmayan idrar yolu infeksiyonlarında sıklıkla kullanılan bir antimikrobiyal ajandır. Çalışmamızın amacı idrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarına karşı fosfomisinin *in vitro* etkinliğini araştırmaktır.

Yöntemler: Çalışmaya alınan idrar örnekleri, Tekirdağ ilinde bulunan iki hastaneden elde edilmiştir Ocak 2010-Mart 2011 tarihleri arasında bu hastanelerde izole edilen *E. coli* suşlarının fosfomisin duyarlılığı retrospektif olarak incelenmiş ve değerlendirme Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır.

Bulgular: İncelenen toplam 561 *E. coli* suşundan 34 (%6.1)'ü fosfomisine dirençli bulunmuştur. Direnç oranı ayakta tedavi gören hastalarda (%73.52) ve üroloji kliniğinden gönderilen hastalarda (%47.05) daha yüksek bulunmuştur. Soyutlanan 561 suşun diğer antibiyotiklere karşı duyarlılıkları da incelenmiş ve ampisilin-sulbaktama %44.8, siprofloksasine %19.4, levofloksasine %18.1, gentamisine %15.1 ve amikasinine %11.8 oranında direnç saptanmıştır.

Sonuçlar: Çalışma verilerine göre, bölgemizde üriner *E. coli* izolatlarında fosfomisin etkinliğinin iyi düzeyde olduğu saptanmıştır. *In vitro* antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarının, klinik etkinlik çalışmalarıyla birlikte değerlendirilmesi yararlı olacaktır. *Klimik Dergisi 2012; 25(2): 77-80.*

Anahtar Sözcükler: Üriner sistem infeksiyonları, *Escherichia coli*, fosfomisin.

Abstract

Objective: Fosfomycin is an antimicrobial agent commonly used in uncomplicated urinary tract infections. The objective of this study is to evaluate *in vitro* activity of fosfomycin against *Escherichia coli* strains isolated from urine specimens.

Methods: Data were retrieved from two hospitals in Tekirdağ, Turkey. We retrospectively examined the susceptibility results of *E. coli* strains collected over one year (January 2010-March 2011) to fosfomycin. Susceptibility of the isolates was determined by the disk diffusion method according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria.

Results: A total of 561 *E. coli* strains were examined and 34 (6.1%) of the isolates were resistant to fosfomycin. Resistance was highest amongst isolates taken from outpatients (73.52%) and from the urology clinics (47.05%). *In vitro* activities of 561 isolates against other antimicrobial agents were also evaluated. Resistance rates of the strains against ampicillin-sulbactam, ciprofloxacin, levofloxacin, gentamicin, and amikacin were 44.8%, 19.4%, 18.1%, 15.1%, and 11.8%, respectively.

Conclusions: According to data obtained from this study, fosfomycin seems to have good levels of *in vitro* activity against urinary *E. coli* isolates in our region. Further evaluation of its potential clinical effectiveness is needed in followup to these *in vitro* antimicrobial susceptibility results. *Klimik Dergisi 2012; 25(2): 77-80.*

Key Words: Urinary tract infections, *Escherichia coli*, fosfomycin.

IVth Eurasia Congress of Infectious Diseases (1-5 Haziran 2011, Saraybosna-Bosna Hersek)'de bildirilmiştir. Presented at the IVth Eurasia Congress of Infectious Diseases (1-5 June 2011, Sarajevo-Bosnia and Herzegovina).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Ayşe Demet Kaya, Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
Tel./Phone: +90 282 250 55 00 Faks/Fax: +90 282 250 99 28 E-posta/E-mail: ademetskaya@hotmail.com
(Geliş / Received: 11 Ocak / January 2012; Kabul / Accepted: 13 Temmuz / July 2012)

doi:10.5152/kd.2012.21

Giriş

İdrar yolu infeksiyonlarına (İYİ), sıklıkla *Enterobacteriaceae* ailesinden Gram-negatif bakteriler neden olur (1). Toplum kökenli idrar yolu infeksiyonlarının %90'undan fazlasında sorumlu etken *Escherichia coli*'dir (2). Günümüzde *E. coli*'nin neden olduğu toplum kökenli idrar yolu infeksiyonlarının ampirik tedavisinde sık kullanılan β -laktam antibiyotikler, β -laktam+ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonları, kinolonlar ve trimetoprim-sülfametoksazol gibi antibiyotiklere karşı direnç oranının artması, tedavide alternatif ilaçların kullanıma girmesine neden olmuştur (3). Bu alternatif ilaçlardan biri de fosfomisin trometamol'dür.

Fosfomisin, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek etkili olan bakterisid bir ajandır. Etkisini, bakteri hücre duvar sentezinin ilk basamağında rol alan sitoplazmik bir enzim olan pirüvil transferazı inhibe ederek göstermektedir. Oral alımından sonra hızla metabolize olarak idrarda değişmeden yüksek konsantrasyonda atılmaktadır (4). Fosfomisin, ayrıca üropatojenlerin fimbriya sentezini ve hareket yeteneklerini azaltarak, üriner sistem epiteline ve idrar sondalarının iç yüzeyine yapışmasını engelleyebilmektedir. Ayrıca, biyofilm tabakalarına geçerek mikroorganizmalar üzerinde etkinliğini sürdürebilme özelliğine sahiptir. Fosfomisinin, düşük inhibitör konsantrasyonlarında bile *E. coli*'nin plazmid transferi yapabilme ve patojeniteyle ilgili enzimleri sentezleme yeteneğinde zayıflamaya neden olduğu gösterilmiştir (5).

İlk kez 1969 yılında İspanya'da *Streptomyces* kültürlerinden elde edilen ve önceleri fosfomisin olarak adlandırılan fosfomisin trometamol, uzun yıllardır İYİ başta olmak üzere çeşitli infeksiyonların tedavisinde kullanılmasına rağmen, dünyada *E. coli* suşlarındaki direnç insidansının son derece düşük kaldığı (yaklaşık %1) nadir antibiyotiklerden biri olma özelliğini taşımaktadır. Düşük direnç oranlarına ek olarak, fosfomisinin farmakokinetik ve farmakodinamik avantajları, *in vivo* aktivitesi ve klinik etkinliği, yüksek düzeyde tolere edilebilir ve güvenilir olması gibi dikkate değer özellikleri de vardır (5).

Çalışmamızda, toplum kökenli idrar yolu infeksiyonu etkeni olan *E. coli* suşlarında, ülkemizde de klinik kullanıma giren bir antimikrobiyal ajan olan fosfomisin *in vitro* etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Çalışmaya, Ocak 2010-Mart 2011 tarihleri arasında Tekirdağ Devlet Hastanesi ve Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarları'na gönderilen 13 548 idrar örneğinden izole edilen 561 *E. coli* kökeni alınmıştır.

Steril koşullarda alınan orta akım idrar örnekleri %5 kanlı agara ve eozin-metilen mavisi (EMB) agarına kantitatif yöntemle ekilmiştir. Besiyerleri 37°C'de 18-24 saat inkübasyonu takiben değerlendirilip, tek tip üremesi olan ve koloni sayısı $\geq 10^5$ cfu/ml olan kültür plakları işleme alınmıştır. Bakteri tanımlanması klasik yöntemlerle, antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle Mueller-Hinton agarında 37±2°C'de ve normal atmosfer koşullarında 18-20 saat inkübe edilerek yapılmıştır. İzolatların antibiyotiklere duyarlılığı Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre değerlendirilmiştir (6).

Bulgular

Ocak 2010-Mart 2011 tarihleri arasında Tekirdağ Devlet Hastanesi ve Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarları'na gönderilen ve 9208 (%67.96)'i kadın, 4340 (%32.03)'i erkek hastalardan alınan 13 548 idrar örneği çalışma kapsamına alınmıştır.

Örneklerin 561 (%4.14)'inde *E. coli* üremiştir. Örneklerden 9208 kadın hastaya ait olanların 446 (%4.84)'sında, 4340 erkek hastaya ait örnektense 115 (%2.65)'inde *E. coli* üremesi tespit edilmiştir.

Antibiyotik duyarlılık deneyi sonucunda 34 (%6.1) izolatta fosfomisin direnci saptanmış olup, bu izolatların 17 (%3.8)'si kadın ve 17 (%14.7)'si erkek hastadan alınan örneklerden elde edilmiştir. *E. coli* kökenlerinde fosfomisin duyarlılığı Tablo 1'de görülmektedir.

Soyutlanan kökenlerin diğer antibiyotiklere karşı duyarlılıkları incelenmiş ve ampisilin-sulbaktama 251 (%44.8), siprofloksasine 109 (%19.4), levofloksasine 102 (%18.1), gentamisine 85 (%15.1), amikasin 66 (%11.8) ve fosfomisine 34 (%6.1) kökende direnç saptanmıştır (Tablo 2).

Fosfomisine dirençli 34 *E. coli* suşunun, 16 (%47)'si Üroloji, 7 (%20.6)'si Dahiliye, 4 (%11.7)'ü Kadın Hastalıkları ve Doğum, 3 (%8.8)'ü İnfeksiyon Hastalıkları ve 4 (%11.7)'ü de diğer (Ortopedi, Nöroloji, Çocuk Hastalıkları) polikliniklerde muayene edilen hastaların idrar örneklerinden izole edilmiştir.

İrdeleme

Son yıllarda ampisiline karşı saptanan yüksek direnç oranları ajanın kullanımını sınırlandırmış olmakla beraber, bu sorun β -laktamaz inhibitörleriyle aşılmaya çalışılmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde *E. coli* suşlarının ampisilin-sulbaktama direnci, çocuk hastalara ait izolatların değerlendirildiği bir çalışmada %63.2, diğer çalışmalarda %44.8 ve %57 olarak bulunmuştur (7-9). Özenci ve arkadaşları (10)'nın çalışmalarında üropatojen *E. coli* suşlarında ampisilin-sulbaktam direnci %30.84 olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda da en yüksek direnç oranı ampisilin-sulbaktama karşı ve %44.8 olarak saptanmıştır.

Tablo 1. *E. coli* Kökenlerinin Fosfomisin Duyarlılığı

	Kadın (n= 446) n (%)	Erkek (n=115) n (%)	Toplam (n=561) n (%)
Dirençli	17 (3.8)	17 (14.7)	34 (6.1)
Duyarlı	429 (96.2)	98 (85.3)	527 (93.9)

Tablo 2. *E. coli* Kökenlerinin Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıkları

Antibiyotik (Disk İçeriği)	Duyarlı n (%)	Orta Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)
Siprofloksasin (5 µg)	451 (80.4)	1 (0.2)	109 (19.4)
Amikasin (30 µg)	492 (87.7)	3 (0.5)	66 (11.8)
Ampisilin-sulbaktam (10 µg)	307 (54.7)	3 (0.5)	251 (44.8)
Gentamisin (10 µg)	474 (84.4)	2 (0.3)	85 (15.1)
Levofloksasin (5 µg)	458 (81.6)	1 (0.2)	102 (18.1)
Fosfomisin (200 µg)	527 (93.9)	0	34 (6.1)

Ibn-i Sina Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada, 547 üropatojen *E. coli* suşunda gentamisin direnci %8 iken, amikasinine karşı direnç saptanmamıştır (11). Erdem ve arkadaşları (12), 289 üropatojen *E. coli* suşunda gentamisin direncini %6.9, amikasin direnciniyse %3.9 olarak belirlemişler ve bölgelerinde ampirik tedavide gentamisin tercih edilebileceğini bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada, üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan 72 *E. coli* suşunda, amikasin direnci %7 ve gentamisin direnci %10 olarak saptanmıştır (13). Çalışmamızda bulunan amikasin (%11.8) ve gentamisin (%15.1) direnç oranları, diğer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir.

CLSI, fosfomisin disk difüzyon duyarlılık testini sadece *E. coli*'nin idrar izolatları için önermektedir (6).

Kinolonlar, üropatojenlerin çoğuna etkili olup, yüksek oranda bakteriyolojik ve klinik iyileşme sağladığından üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilecek ilaçlar arasındadır. Kinolonların yaygın kullanımı nedeniyle toplum kaynaklı *E. coli* suşlarında kinolon direncinde artış olduğu bildirilmektedir (13). Baykan ve arkadaşları (14) toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E. coli* suşlarında kinolon direnç oranlarını 11 yıl arayla (1990 ve 2001) değerlendirmişler ve sırasıyla %2 ve %20 olarak bildirmişlerdir. Ulusoy ve arkadaşları (15), 820 üropatojen *E. coli* suşunda siprofloksasin direncini %5 olarak saptamışlardır. Taşbakan ve arkadaşları (13) 2004 yılında toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan *E. coli* suşlarında siprofloksasin direncini %39 ve levofloksasin direncini %38 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda saptanan direnç oranları; siprofloksasin ve levofloksasin için sırasıyla %19.4 ve %18.1'dir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde yaygın kullanımı olan fosfomisine karşı direncin %0-11.5 arasında değiştiği bildirilmektedir. Çalışmamızda incelenen *E. coli* izolatlarında %6.1 oranında direnç saptanmıştır. Bu oranın ülkemizde; Arslan ve arkadaşları (16)'nın 288 izolatta saptadığı %0.3, Köken ve arkadaşları (3)'nın 169 izolatta saptadığı %0.6, Aykut-Arca ve Karabiber (17)'in 120 izolatta saptadığı %0.8 direnç oranlarından oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Hoşbul ve arkadaşları (18), izole ettikleri 771 *E. coli* suşunda direnç oranının %0.4 (3/771) olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamız ve daha önceki araştırmalar, üropatojen *E. coli*'de oral ve tek doz kullanılabilen bir antiseptik olan fosfomisine direncin halen çok düşük oranlarda olduğunu veya bulunmadığını göstermektedir (19). Çalışmamızda izole edilen fosfomisine dirençli 34 *E. coli* suşunun %47'si Üroloji Kliniği'nden gönderilmiştir. Bu oran ve diğer kliniklerden gelen örneklerden elde edilen farklı oranlar, direnç paterninin kliniğe göre değiştiğini göstermektedir. Ayrıca direnç oranının ayakta tedavi gören hastalarda daha yüksek oluşu (%73.52) direnç sorunun toplum kaynaklı olduğuna işaret etmektedir.

1999-2000 yıllarını kapsayan 16 Avrupa ülkesi ve Kanada'daki 252 merkezin katıldığı bir çalışmada (18-65 yaş arası) 4734 kadından soyutlanan 2478 *E. coli* suşunun çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları incelenmiş ve en yüksek direnç ampisiline (%29.8) karşı saptanırken, en düşük direnç fosfomisine (%0.7) karşı saptanmıştır (20).

2003-2006 yılları arasında on ülkeden 62 ayrı merkezin katıldığı bir çalışmada sistit yakınması olan 4264 kadından alınan idrar örneklerinde 2315 *E. coli* kökeni soyutlanmış ve bu suşların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları incelenmiştir. Bu çalışmada siprofloksasine %8.1 ve fosfomisine %0.6 oranında direnç saptanmıştır (21).

Sonuç olarak, çalışmamızda saptanan fosfomisin direncinin, diğer antimikrobiyal ajanlarla kıyaslandığında halen düşük olduğu görülmüştür. Gelişmiş ülkelerde de uzun süredir yaygın olarak klinik kullanımda olan fosfomisine karşı direnç gelişimi azdır. Direnç mekanizmaları çoğunlukla kromozomal kaynaklı veya ender olarak plazmid aracılığıdır. Kromozomal mutasyonların çoğu ilacın hücre içine taşınmasını sağlayan bakteriyel proteinleri kodlayan yapısal ve düzenleyici genlerde olmaktadır. Bazı türlerde izlenen plazmid aracılıklı dirençse ilacı inaktive eden enzim üretimiyle ilişkili olup, bu durum coğrafi bölgelere ve kullanıma bağlı olarak farklılık göstermektedir. Çalışmamızda fosfomisin direncinin düşük bulunmasının bu değişkenlikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Sonuçlarımıza göre, fosfomisin, gebelerde ve çocuklarda güvenli olması, çapraz direnç göstermemesi, iyi emniyet profiline sahip olarak toksik etki yapmaması, yan etkilerinin az olması, tolere edilebilirliğinin yüksek olması, farmakokinetik ve anti-adeziv özellikleri, tatmin edici bir maliyet-fayda oranının bulunması, tek doz kullanımı, idrarda yüksek konsantrasyonlara erişebilmesi ve ürolojik girişimlerde ayrıca profilaktik olarak da kullanılabilmesinden dolayı, toplum kökenli idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde tercih edilebilecek bir antibiyotik olarak görülmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Bacheller CD, Bernstein JM. Urinary tract infections. *Med Clin North Am.* 1997; 81(3): 719-30. [CrossRef]
2. Chomarat M. Resistance of bacteria in urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2000; 16(4): 483-7. [CrossRef]
3. 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 Derg.* 2008; 22(1): 23-7.
4. O'Donnell JA, Gelone SP, Abrutyn E. Selecting drug regimens for urinary tract infections. *Infect Med.* 2002; 19(11): 14-22.
5. Baylan O. Fosfomisin: Dünü, bugünü ve geleceği. *Mikrobiyol Bü.* 2010; 44(2): 311-21.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twentieth Informational Supplement.* CLSI Document M100-S20. Wayne, PA: CLSI, 2010.
7. Çetin H, Öktem F, Örmeci AR, Yorgancıgil B, Yaylı G. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında *Escherichia coli* ve antibiyotik direnci. *Süleyman Demirel Üniv Tıp Fak Derg.* 2006; 13(2): 12-6.
8. Erdem H, Avcı A, Pahsa A. Toplum kaynaklı üropatojenik *Escherichia coli* suşlarında antibakteriyel direnç. *Ankem Derg.* 2004; 18(1): 40-4.
9. Çetin M, Ocak S, Görür S, Avunduk G. Semptomatik üriner sistem infeksiyonlarında üropatojenler ve izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *Ankem Derg.* 2006; 20(3): 169-72.
10. Özenci M, Kırdar S, Yüce A, Yuluğ N. Üriner sistem infeksiyonlarında izole edilen *Escherichia coli* suşlarının sulbaktam-ampisilin ile

- klavulanik asit-amoksisilin duyarlılıklarının karşılaştırılması. *İnfeksi Derg.* 1999; 13: 71-3.
11. Willke A. Aminoglikozidler. *In: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, eds. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler.* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 313-24.
 12. Demirci M, Cicioğlu Arıdoğan B, Arda M. Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılığı. *Ankem Derg.* 2000; 14(4): 576-9.
 13. Taşbakan Mİ, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin in-vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması. *Ankem Derg.* 2004; 18(4): 216-9.
 14. Baykan M, Kaya M, Arslan U, Baysal B. İdrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarının antimikrobiklere duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg.* 2001; 8(1): 15-7.
 15. Ulusoy S, Özkan F, Tünger A, et al. İdrar yolu enfeksiyonlarından soyutlanan bakteriler ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi [Özet]. *In: Anğ Ö, Bozok-Johansson C, Söyletir G, Babacan F, Ener B, Gülen D. II. Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler (2-4 Mayıs 1995, Antalya) Program ve Özet Kitabı.* İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1995: 60.
 16. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F; Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56(5): 914-8. [\[CrossRef\]](#)
 17. Aykut-Arca E, Karabiber N. Üriner sistem *Escherichia coli* izolatlarının fosfomisin trometamol ve çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bül.* 2007; 41(1): 115-9.
 18. Hoşbul T, Özyurt M, Baylan O, et al. *Escherichia coli* nedenli komplike olmamış üriner sistem enfeksiyonlarında fosfomisin trometamolün in vitro etkinliği. *Mikrobiyol Bül.* 2009; 43(4): 645-9.
 19. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. *Ankem Derg.* 2009; 23(4): 172-6.
 20. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents.* 2003; 22(Suppl. 2): 49-52. [\[CrossRef\]](#)
 21. Schito GC, Naber KG, Botto H, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 34(5): 407-13. [\[CrossRef\]](#)