

Comparison of the Antibacterial Efficacy of Fosfomycin and Cefiderocol Against Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Uropathogenic *Klebsiella Pneumoniae* Isolates

Leila Fozouni^{1*} (Ph.D.), Fatemeh Omidi² (M.S.), Sara Malekpour Kolbadinezhad² (M.S.)

1 Associate Professor, Department of Microbiology, Go.C., Islamic Azad University, Gorgan, Iran

2 Master of Science in Microbiology, Go.C., Islamic Azad University, Gorgan, Iran

Abstract

Received: 28 Aug. 2025

Accepted: 27 Jan. 2026

Background and Aim: *Klebsiella pneumoniae* is among the most important pathogens responsible for nosocomial infections worldwide. In recent years, multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) *K.pneumoniae*, the causative agent of urinary tract infections (UTI), have emerged as a major global health problem. This study aimed to investigate the prevalence of MDR and XDR *K.pneumoniae* originating from urinary infections and to compare their antimicrobial susceptibility to fosfomycin and cefiderocol.

Materials and Methods: This descriptive cross-sectional study was conducted using 208 urine samples from hospitalized individuals during 2023-24. After identifying carbapenemase-producing *K.pneumoniae* strains by phenotypic and genotypic (PCR) tests, MDR and XDR isolates were identified using the Kirby-Bauer method and broth microdilution test according to the CLSI-2021 guideline. The minimum inhibitory concentrations of cefiderocol and fosfomycin were determined using broth microdilution and agar dilution, respectively.

Results: Of the 57 carbapenemase-producing *K.pneumoniae* isolates, about 84% were collected from urine samples of patients hospitalized for more than 1 week and hospitalized in the intensive care unit ($P<0.05$), of which the highest level of resistance was observed to aztreonam (84.21%), followed by tetracycline (57.90%). Among the carbapenemase-positive *K.pneumoniae* isolates, 87.72% exhibited multidrug resistance, and 57.90% demonstrated extensive drug resistance. No significant differences were observed between age groups and gender in antimicrobial resistance ($P=0.06$). The effects of different fosfomycin concentrations showed that the highest growth changes were observed at concentrations of 16 $\mu\text{g/mL}$ and 32 $\mu\text{g/mL}$, and 90% of the MDR and XDR strains were inhibited at concentrations of 64 and 512 $\mu\text{g/mL}$, respectively, with susceptibility rates equal to or greater than 92%. In determining the minimum inhibitory concentration of cefiderocol, the susceptibility rates of *K.pneumoniae* isolates that were multi- and extensively resistant to it were confirmed to be 88% and 79%, respectively.

Conclusion: Considering the antibacterial effect and potential of fosfomycin in laboratory conditions, which is estimated to be 1.3 times that of cefiderocol, the results of this study suggest that fosfomycin may be effective in treating urinary tract infections with high drug resistance.

Keywords: *Klebsiella Pneumoniae*, Drug Resistance, Fosfomycin, Cefiderocol

* Corresponding Author:

Fozouni L

Email:

Leila.Fozouni@iau.ac.ir

مقایسه‌ی اثر ضدباکتریایی فسفومایسین و سفیدروکل علیه جدایه‌های بیماری‌زای ادراری کلبسیلا پنومونیه با مقاومت دارویی چندگانه و گسترده

لیلا فزونی^{۱*}، فاطمه امید^۲، سارا ملک‌پور کلبادی‌نژاد^۲

چکیده

زمینه و هدف: کلبسیلا پنومونیه یکی از مهم‌ترین میکروارگانیسم‌های مسئول عفونت‌های بیمارستانی در سراسر جهان است. در سال‌های اخیر، کلبسیلا پنومونیه عامل عفونت‌های دستگاه ادراری (UTI: Urinary Tract Infections) مقاوم به چند دارو (MDR: Multidrug-Resistant) و با مقاومت گسترده (XDR: Extensively Drug-Resistant) به‌عنوان معضل عمده‌ی بهداشت جهانی ظهور کرده‌اند. هدف از این مطالعه، بررسی شیوع کلبسیلا پنومونیه با مقاومت دارویی چندگانه و گسترده با منشأ ادراری و مقایسه‌ی حساسیت ضد میکروبی آن‌ها به فسفومایسین و سفیدروکل بود.

روش بررسی: این مطالعه‌ی توصیفی-مقطعی بر روی ۲۰۸ نمونه ادرار افراد بستری در فاصله زمانی ۱۴۰۳-۱۴۰۲، صورت گرفت. پس از شناسایی سویه‌های کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده‌ی کارباپنماز با تست‌های فنوتیپی و ژنوتیپی (PCR)، جدایه‌های با مقاومت دارویی چندگانه و گسترده با استفاده از متد کربی-بائر و میکروداپلوشن براث مطابق با دستورالعمل CLSI-2021 شناسایی شدند. حداقل غلظت مهاري سفیدروکل و فسفومایسین به‌ترتیب با استفاده از روش میکروداپلوشن براث و روش رقت در آگار تعیین شدند.

یافته‌ها: از ۵۷ جدایه کلبسیلا پنومونیه مولد کارباپنماز، حدود ۸۴٪ جدایه‌ها، از نمونه‌های ادرار بیماران بستری با مدت زمان بیش از ۱ هفته و بستری در بخش مراقبت‌های ویژه جمع‌آوری شدند ($P < 0/05$) که از این بین بالاترین سطح مقاومت به آزترونام (۸۴/۲۱٪) و پس از آن تتراسایکلین (۵۷/۹۰٪) دیده شد. در زمره‌ی جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه کارباپنماز مثبت، ۸۷/۷۲ درصد و ۵۷/۹۰ درصد به‌ترتیب دارای مقاومت چندگانه و گسترده‌ی دارویی بودند. هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های سنی و جنسیت با مقاومت ضد میکروبی مشاهده نشد. اثرات غلظت‌های مختلف فسفومایسین نشان داد که بیش‌ترین تغییرات رشد در غلظت‌های ۱۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر و ۳۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر مشاهده شد و ۹۰٪ سویه‌های با مقاومت چندگانه و گسترده به‌ترتیب در غلظت‌های ۶۴ و ۵۱۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر با میزان حساسیت برابر و بیش از ۹۲ درصد از بین رفتند. در تعیین حداقل غلظت مهاري سفیدروکل، نرخ حساسیت جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه با مقاومت چندگانه و گسترده به سفیدروکل به‌ترتیب ۸۸ درصد و ۷۹ درصد تأیید شد.

نتیجه‌گیری: با توجه به اثر و پتانسیل ضد باکتریایی فسفومایسین در شرایط آزمایشگاهی که ۱/۳ برابر سفیدروکل تخمین زده نتایج این مطالعه می‌تواند در درمان عفون‌های ادراری با مقاومت‌های دارویی بالا مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: کلبسیلا پنومونیه، مقاومت دارویی، فسفومایسین، سفیدروکل

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۶/۶

پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۱۱/۷

* نویسنده مسئول:

لیلا فزونی؛

واحد گرگان دانشگاه آزاد اسلامی

Email:

Leila.Fozouni@iaou.ac.ir

۱ دانشیار گروه میکروبیولوژی، واحد گرگان، دانشگاه آزاد اسلامی، گرگان، ایران

۲ کارشناس ارشد میکروبیولوژی، واحد گرگان، دانشگاه آزاد اسلامی، گرگان، ایران

مقدمه

کلبسیلا پنومونیه عضوی از خانواده‌ی انتر و باکتریاسه است. این باکتری گرم منفی در محیط و بر سطوح مخاطی بدن پستانداران مانند انسان و اسب پراکنده است. در انسان کلبسیلا پنومونیه به صورت فلورنرمال در نازوفارنکس و روده حضور دارد. این باکتری در افراد با سیستم ایمنی ضعیف و به فرم بیماری‌زا، سبب بیماری‌های متنوعی شامل پنومونی، عفونت خون، عفونت مجاری ادراری، آبسه کبدی، عفونت‌های زخم و عفونت‌های بیمارستانی می‌شود. البته نرخ انتقال آن در شرایط بیمارستان تغییر می‌کند. به طوری که میزان کلونیزاسیون کلبسیلا نسبت به مدت زمان بستری در بیمارستان با رابطه‌ای مستقیم افزایش می‌یابد. پرسنل بیمارستان نیز به میزان زیادی حامل این باکتری هستند (۱). بر اساس تحقیقات انجام گرفته بر روی بیماران بستری در بیمارستان‌ها، میزان حضور این باکتری در مدفوع ۷۷٪، در فارنکس ۱۹٪ و بر روی دست‌های بیماران ۴۲٪ بوده است. عفونت‌های اکتسابی بیمارستانی که به عنوان عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی (HAI: Healthcare-Associated Infections) نیز شناخته می‌شوند، معمولاً در زمان بستری در بیمارستان رخ می‌دهد. متأسفانه، در سال‌های اخیر، با ظهور جهانی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در بین عوامل بیماری‌زا، حساسیت این باکتری به‌ویژه با منشأ بیمارستانی به آنتی‌بیوتیک‌های فعلی به طرز چشمگیری کاهش یافته است (۲ و ۳). در سال‌های اخیر، کلبسیلا پنومونیه عامل عفونت‌های دستگاه ادراری (UTI: Urinary Tract Infections) مقاوم به چند دارو (MDR: Multidrug-Resistant)، با مقاومت گسترده (XDR: Extensively Drug-Resistant) و کلبسیلا پنومونیه مقاوم به کارباپنم (CRKP: Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*) به عنوان معضل عمده‌ی بهداشت جهانی ظهور کرده‌اند (۴). ظهور جهانی اخیر مقاومت به کارباپنم‌ها، بتالاکتام‌ها، فلوروکینولون‌ها و آمینوگلیکوزیدها در میان پاتوژن‌های گرم منفی، به یک مانع بزرگ درمانی تبدیل شده است (۵). فسفومایسین به عنوان یک آنتی‌بیوتیک باکتری کش، با فرمولاسیون‌های مختلف برای درمان عفونت‌های ادراری پیچیده استفاده می‌شود. با وجود این که فسفومایسین یک آنتی‌بیوتیک نسل قدیمی است، اخیراً نقش مهمی در کنترل باکتری‌های مقاوم به دارو به‌ویژه /شرشیاکولی ایفا کرده است (۶). این آنتی‌بیوتیک یک آنالوگ فسفونول‌پیروات است که به استیل گلوکزآمین انول‌پیرویل ترانسفراز (یک آنزیم ضروری برای پیوستن پپتیدوگلیکان) متصل می‌شود و منجر به لیز و مرگ سلول‌های باکتریایی

می‌شود (۷). با توجه به گستردگی عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مقاوم به چند دارو، یک سفالوسپورین سیدروفور جدید به نام سفیدروکل (فتروجا) نیز توسعه داده شده است که قادر به عبور از فضای پری‌پلاسمی و گریز از بتالاکتاماز و سایر مکانیسم‌های مقاومت در باکتری‌های گرم منفی است. این آنتی‌بیوتیک اثربخشی عمیقی در برابر جدایه‌های مختلف تولیدکننده‌ی کارباپنماز و بتالاکتاماز دارد و بنابراین توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده آمریکا (FDA) برای درمان عفونت‌های ادراری پیچیده تأیید شده است. وجود گروه‌های پیرولیدین و کربوکسی‌پروپانوکسیمین در زنجیره‌های جانبی سفیدروکل که به ترتیب شبیه ساختار شیمیایی سفیم و سفنازیدیم هستند، اثربخشی و پایداری ضد میکروبی و همچنین انتشار غشای خارجی را بهبود می‌بخشد (۸ و ۹). هدف از مطالعه‌ی حاضر، توصیف مجموعه‌ای از سویه‌های کلبسیلا پنومونیه با مقاومت دارویی چندگانه و گسترده‌ی جدا شده از نمونه‌های ادرار از نظر مقاومت ضد میکروبی و ارزیابی اثربخشی فسفومایسین و سفیدروکل علیه جدایه‌های مقاوم به کارباپنم با مقاومت‌های دارویی در شرایط آزمایشگاهی بود.

روش بررسی

در این مطالعه‌ی مقطعی، ۲۰۸ نمونه ادرار از بیماران بستری در بخش‌های مختلف شش بیمارستان در استان گلستان، شمال ایران، در فاصله زمانی شهریور ۱۴۰۲ تا شهریور ۱۴۰۳ جمع‌آوری شد. معیار ورود به مطالعه، وجود علائم بالینی عفونت ادراری و گذشت حداقل یک هفته از زمان بستری بود. حجم نمونه در سطح اطمینان ۹۵٪ ($z=1/96$)، $d=0/1$) با استفاده از فرمول $n=z^2p.q/d^2$ تعیین شد که در آن p تعداد نمونه‌های تأییدشده‌ی کلبسیلا پنومونیه کارباپنماز مثبت است.

• جداسازی و شناسایی سویه‌های کلبسیلائی کارباپنماز مثبت

به‌طور خلاصه، جدایه‌های مشکوک روی پلیت‌های آگار خوندار و مک‌کانکی (مرک، آلمان) کشت داده شده و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. گونه‌های باکتریایی با استفاده از روش‌های بیوشیمیایی و میکروبیولوژیکی استاندارد شناسایی شدند. جهت تشخیص فنوتیپی سویه‌های تولیدکننده‌ی کارباپنماز بر اساس دستورالعمل‌های مؤسسه استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (CLSI)، عدم حساسیت (مقاومت و نیمه حساسیت) به یک یا چند عضو خانواده‌ی کارباپنم یا مقاومت به یک یا چند سفالوسپورین نسل سوم، از جمله سفتری‌اکسون و سفنازیدیم، برای شناسایی اولیه جدایه‌های سویه تولیدکننده‌ی کارباپنماز در نظر گرفته شد (۱۰). در مرحله بعد، تولید آنزیم در

میکرو گرم) و تیگسایکلین (۱۵ میکرو گرم) (شرکت پادتن طب، ایران) انجام شد. پس از ۱۸ تا ۲۴ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد، قطر هاله‌ی عدم رشد، اندازه‌گیری و مقاومت آنتی‌بیوتیکی طبق دستورالعمل‌های مؤسسه استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی (M100) تفسیر شد (۱۰). حداقل غلظت مهارکنندگی کلیستین با روش E-test (طبق دستور پروتکل شرکت سازنده: Liofilchem ایتالیا) تعیین شد که بر اساس دستورالعمل، حداقل غلظت بازدارنده‌ی کمتر و مساوی ۲ میلی گرم بر لیتر حساس و بیشتر از آن مقاوم به کلیستین در نظر گرفته شد. مقاومت چندگانه‌ی دارویی به صورت برابر ۳ یا بیشتر از ۳ کلاس آنتی‌بیوتیکی و مقاومت گسترده‌ی دارویی به صورت مقاومت به همه‌ی کلاس‌ها به جز ۱ تا ۲ کلاس تعریف شد (۱۳).

• تعیین حداقل غلظت مهارکنندگی سفیدروکل و فسفومايسين

حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC) سفیدروکل با استفاده از آزمایش میکرودايلوشن براث و با استفاده از محیط کشت مولر-هیتتون براث تنظیم شده با کاتیون تهی از آهن (CAMHB) طبق توصیه‌های CLSI-2021 تعیین شد (۱۰). برای آماده‌سازی، غلظت اولیه ۶۴ میکروگرم بر میلی لیتر به چاهک‌های یک میکروپلیت ۹۶ چاهکی حاوی محیط کشت مولر هیتتون براث (مرک، آلمان) تلقیح شد. پس از تهیه رقت‌های سریالی (۰/۳ تا ۶۴ میکروگرم در میلی لیتر) و تلقیح سوسپانسیون باکتریایی با غلظت نهایی $10^9 \times 1/5$ واحد تشکیل دهنده‌ی کلونی، میکروپلیت به مدت ۲۰ تا ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه شد. MIC سفیدروکل به‌عنوان کمترین غلظت آنتی‌بیوتیک که به‌طور کامل رشد باکتری‌ها را مهار می‌کند یا کمترین غلظتی که رشد باکتری‌ها را در مقایسه با چاهک کنترل به‌طور قابل توجهی کاهش می‌دهد، تعریف شد.

حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC) فسفومايسين با استفاده از روش رقت آگار در آگار غنی شده با ۲۵ میکروگرم در میلی لیتر G6P و ۲ میلی مولار cAMP تعیین شد (۱۴). محلول استوک از پودر فسفومايسين (سیگما-آلدريج، ایالات متحده آمریکا) در آب مقطر استریل تهیه شد و رقت سریالی در محیط کشت مولر هیتتون براث استفاده شد. غلظت‌های مختلف آنتی‌بیوتیک از ۰/۵ تا ۱۰۲۴ میکروگرم در میلی لیتر در آزمایش لحاظ شدند. پس از تلقیح سوسپانسیون باکتریایی $10^9 \times 1/5$ واحد تشکیل دهنده‌ی کلنی بر میلی لیتر و انکوباسیون به مدت ۲۴-۱۶ ساعت، کمترین غلظتی که رشد باکتری‌ها را مهار می‌کند، به‌عنوان MIC تعریف شد. از سویه‌ی کنترل /شرشیاکلی ATCC 25922 در تست میکرودايلوشن براث استفاده شد.

جدایه‌های شناسایی شده با انجام آزمایش اصلاح‌شده‌ی هاج (۱۱) تأیید شد. ابتدا یک سوسپانسیون باکتریایی (با کدورت ۰/۵ مک‌فارلند) از کلبسیلا پنومونیه تهیه و سپس با استفاده از سرم فیزیولوژی به نسبت ۱:۱۰ رقیق شد. در مرحله بعد، دیسک اراتاپنم (۱۰ میکروگرم) روی سطح محیط کشت مولر هیتتون آگار قرار داده شد و پلیت به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه شد. سویه‌های تولیدکننده‌ی کارباپنماز با تشخیص هاله‌ی عدم رشد در اطراف دیسک شناسایی شدند. برای تأیید مقاومت به کارباپنم‌ها، حداقل غلظت مهار (MIC) در برابر مروپنم و ایمپنم با استفاده از آزمون اپسیلومتر (Etest) تعیین شد.

برای این منظور، غلظتی معادل ۰/۵ مک‌فارلند از جدایه‌هایی که به یکی از دیسک‌های کارباپنم مقاوم بودند، تهیه و روی محیط کشت مولر هیتتون آگار کشت داده شد. پس از چند دقیقه، دو نوار Etest از ایمپنم و مروپنم روی پلیت قرار داده شد و سپس پلیت به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه شد. در تشخیص ژنوتیپی جهت استخراج DNA از روش جوشاندن استفاده شد. به این منظور سوسپانسیون‌های باکتریایی از کشت ۲۴ ساعته در آب مقطر استریل، به مدت ۱۰ دقیقه در حمام آب با دمای ۹۵ درجه سانتی گراد قرار داده شده و طی ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. سپس مایع رویی به‌دست آمده حاوی DNA جداسازی و در -۲۰ درجه سانتی گراد در لوله‌ی اپندورف استریل نگهداری شدند. در نهایت، PCR برای تشخیص ژن blaKPC به ترتیب با استفاده از پرایمرهای اختصاصی پیش‌رو و پس‌رو انجام شد (۱۲). از /شرشیاکلی ATCC 25922 به‌عنوان کنترل منفی و از کلبسیلا پنومونیه ATCC 700603 به‌عنوان کنترل مثبت استفاده شد.

• تعیین حساسیت آنتی‌بیوتیکی

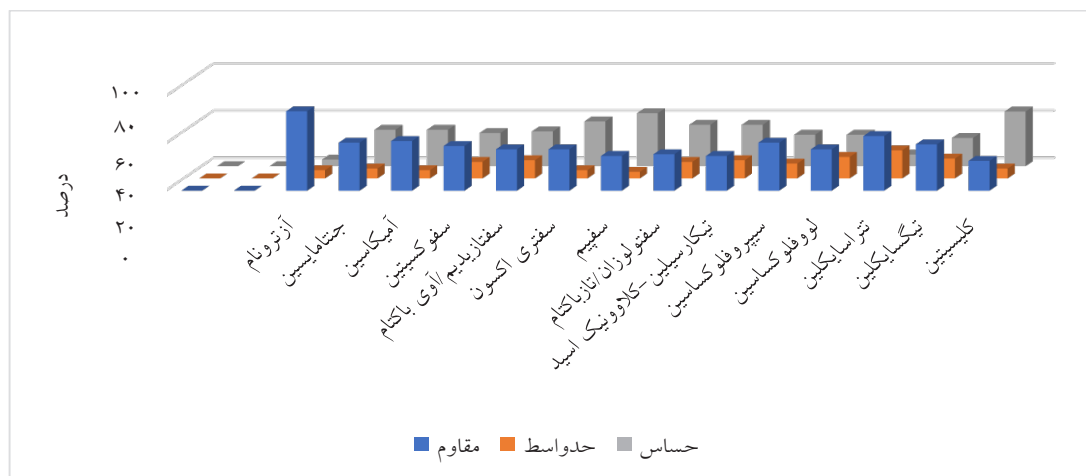
در تعیین حساسیت ضد میکروبی، از کشت‌های ۲۴ ساعته، سوسپانسیون از جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه با کدورت ۰/۵ مک‌فارلند بر روی محیط کشت مولر هیتتون آگار (مرک، آلمان) کشت و دیسک‌گذاری با استفاده از دیسک‌های: آزترونام (۳۰ میکروگرم)، جنتامایسین (۳۰ میکروگرم)، آمیکاسین (۳۰ میکروگرم)، سفوکستین (۳۰ میکروگرم)، سفنازیدیم / آوی باکتام (۱۰+۱۰ میکروگرم)، سفتریاکسون (۳۰ میکروگرم)، سفپیم (۳۰ میکروگرم)، سفتولوزان / تازوباکتام (۱۰+۱۰ میکروگرم)، تیکارسیلین - کلاوونیک اسید (۷۵+۱۰ میکروگرم)، سپیروفلوکساسین (۵ میکروگرم)، لووفلوکساسین (۵ میکروگرم)، تتراسایکلین (۳۰

پس از جمع‌آوری داده‌ها، یافته‌ها در قالب جداول فراوانی نمودار و شاخص‌های عددی ارائه گردید. کلیه اطلاعات با استفاده از آزمون استقلال نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل گردید. مقایسه‌ی بین گروه‌ها با تست مربع کای بررسی گردید. نتایج در سطح معنی دار $P < 0/05$ بررسی شد.

یافته‌ها

در این مطالعه از ۶۷ جدایه کلبسیلا پنومونیه (۳۲/۲٪) بر اساس نتایج آزمون هاج،

۸۵٪ جدایه‌ها از نظر فنوتیپی به‌عنوان تولیدکننده‌ی کارباپنماز تأیید شدند که به ترتیب ۹۱/۲۳٪ و ۹۳/۹۶٪ مقاومت به مروپنم و ایمی پنم داشتند. ژن blaKPC در ۹۱٪ از جدایه‌ها با استفاده از PCR شناسایی شد. از ۵۷ جدایه کلبسیلا پنومونیه مولد کارباپنماز، حدود ۸۴٪ جدایه‌ها از نمونه‌های ادرار بیماران بستری با مدت زمان بیش از یک هفته جمع‌آوری شدند. توزیع سنی بیماران ۱۵ تا ۳۵ سال (۱۳ نفر، ۲۲/۸٪)، ۳۶ تا ۵۶ سال (۲۵ نفر، ۴۳/۸۶٪) و برابر و بیشتر از ۵۷ سال (۱۹ نفر، ۳۳/۳۳٪) بود. نمونه‌ها از زنان (۳۰ نمونه، ۵۲/۶۳٪) و مردان (۲۷ نمونه، ۴۷/۳۷٪) جدا شدند.



شکل ۱: فراوانی نسبی مقاومت جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه کارباپنماز مثبت به کلاس‌های مختلف آنتی‌بیوتیکی

از آن تراسایکلین (۳۳، ۵۷/۹۰٪) و جنتامایسین و سیپروفلوکساسین هر کدام (۲۹، ۵۰/۸۸٪) قرار داشتند.

در تست حساسیت آنتی‌بیوتیکی همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، بالاترین سطح مقاومت در برابر آزترونام (۴۸، ۸۴/۲۱٪) مشاهده شد و پس

جدول ۱: مشخصات و فراوانی جمعیت مطالعه بسته به توزیع جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه با مقاومت پندگانه و گسترده

متغیرها	MDR تعداد=۵۰	XDR تعداد=۳۳	X ²	P-Value	
سن	۱۵-۳۵	۲ (۶٪)	۰/۱۱		
	۳۶-۵۶	۲۳ (۴۶٪)	۰/۱۹	۰/۰۶	
	≥ ۵۷	۲۴ (۴۸٪)	۰/۳۰		
جنس	زن	۳۰ (۶۰٪)	۰/۴۲	۰/۰۶	
	مرد	۲۰ (۴۰٪)	۰/۳۴		
زمان بستری	یک هفته	۹ (۱۸٪)	۰/۳۰		
	دو هفته	۲۱ (۴۲٪)	۰/۵۲	* ۰/۰۲	
	بیش از سه هفته	۲۰ (۴۰٪)	۰/۴۱		
نوع بیماری	دیابت	۵ (۱۰٪)	۰/۱۰		
	کلیوی/ دیالیز	۱۵ (۳۰٪)	۰/۴۷		
	گوارشی	۱ (۲٪)	۰ (۰٪)	-	* ۰/۰۳
	سکته قلبی/ مغزی	۲۵ (۵۰٪)	۱۴ (۴۲/۴۲٪)	۰/۴۸	
	مراقبت‌های تسکینی	۴ (۸٪)	۴ (۱۲/۱۲٪)	۰/۱۳	

* تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مورد مطالعه بر اساس آزمون مربع کای

• نتایج ارزیابی تعیین حساسیت دارویی و حداقل غلظت مهار

حداقل غلظت مهار اثرات غلظت‌های مختلف فسفومایسین (۰/۵-۱۰۲۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر) بر رشد سویه‌های کلبسیلا پنومونیه نشان داد که ۵۰٪ از جدایه‌ها دارای MIC کمتر یا برابر ۶۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر بودند و بیشترین تغییرات رشد در غلظت‌های ۱۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر و ۳۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر مشاهده شد.

از ۵۷ جدایه کلبسیلا پنومونیه کارباینماز مثبت، ۸۷/۷۲ درصد و ۵۷/۹۰ درصد به ترتیب دارای مقاومت چندگانه و گسترده‌ی دارویی بودند. تفاوت بین زمان بستری و نوع بیماری با مقاومت ضد میکروبی معنی‌دار بود ($P < 0/05$). به طوری که بیشتر نمونه‌های مقاوم از بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و با زمان بستری بیش از ۳ هفته جدا شدند. در حالی که هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های سنی و جنسیت با مقاومت ضد میکروبی مشاهده نشد (جدول ۱).

جدول ۲: میزان حداقل غلظت‌های مهار (MIC) فسفومایسین و سفیدروکل در مهار (رشد جدایه‌های اداری کلبسیلا پنومونیه با مقاومت چندگانه و گسترده)

آنتی‌بیوتیک	MIC (میکروگرم بر میلی‌لیتر)	MDR تعداد=۵۰	XDR تعداد=۳۳	میانگین مقاومت
فسفومایسین	MIC50	۱۶	۶۴	
	MIC90	۶۴	۵۱۲	٪۸
سفیدروکل	MIC50	۱	۴	
	MIC90	۴	۳۲	٪۲۲/۲۲
P-value		۰/۰۳	۰/۰۱	

بحث

عفونت‌های اداری شایع‌ترین عفونت بیمارستانی است که معمولاً توسط *اشرشیاکولی* و گونه‌های کلبسیلا ایجاد می‌شود. گسترش عفونت‌های بیمارستانی مقاوم به چند دارو و ضعف اخیر آنتی‌بیوتیک‌های کارباینماز در مواجهه با پاتوژن‌های گرم منفی، منجر به مشکلات عمده‌ی درمانی شده و خسارات قابل توجه انسانی و مالی را در سطح جهان به همراه داشته است. گزارش‌های فنوتیپی مقاومت به کارباینمازها در سراسر جهان متفاوت است (۱۵). در سال ۲۰۱۸، یک مطالعه در ایتالیا نشان داد که ۷۰٪ از جدایه‌های اداری *اشرشیاکولی* در برابر کارباینمازها مقاوم بودند (۱۶). مطالعات مشابه از هند و نپال، فراوانی جدایه‌های مقاوم به کارباینماز *اشرشیاکولی* را به ترتیب ۲۹/۰۳٪ (۱۷) و ۲۸/۶٪ (۱۸) گزارش کردند. در مطالعه‌ی حاضر، بررسی ژنوتیپی سویه‌های تولیدکننده‌ی کارباینماز نشان داد که ۹۱ درصد جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه کارباینماز مثبت بودند که تقریباً مشابه مطالعات قبلی بر روی نمونه‌های اداری در ایران (۹۶٪) و مطالعه‌ی در مصر (۹۲/۸٪) بر روی نمونه‌های تنفسی می‌باشد (۱۹ و ۲۰). بر اساس توزیع جنسیتی عامل بیماری‌زا، زنان (۵۲/۶٪) در مقایسه با مردان در برابر عفونت اداری آسیب‌پذیرتر بودند که با مطالعات گزارش شده قبلی مطابقت دارد (۱۹ و ۱۴). چالش‌های اصلی پیش‌روی درمان عفونت‌های اداری، انتشار پاتوژن‌های اداری گرم منفی مقاوم به چند دارو و فقدان داروهای ضد میکروبی جدید

تعیین حداقل غلظت مهار فسفومایسین بیانگر این بود که ۹۰٪ سویه‌های با مقاومت چندگانه و گسترده به ترتیب در غلظت‌های ۶۴ و ۵۱۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر از بین رفتند. در تعیین حداقل غلظت مهار سفیدروکل، ۵۵/۲۴٪ از جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه با مقاومت چندگانه با غلظت کمتر و برابر با ۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر از سفیدروکل مهار شدند و صرفاً ۱۰ درصد جدایه‌ها حداقل غلظت مهار $MIC_{90}=32$ میکروگرم بر میلی‌لیتر نشان دادند که حداقل غلظت مهار فسفومایسین که رشد ۹۰٪ جدایه‌های MDR را مهار کرد ۶۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود که ۱۶ برابر از اثر سفیدروکل بود.

در مجموع، اثر ضدباکتریایی فسفومایسین با میزان حساسیت برابر و بیش از ۹۲ درصد برابر سفیدروکل بوده است؛ چرا که نرخ حساسیت جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه با مقاومت چندگانه و گسترده به سفیدروکل به ترتیب ۸۸ درصد و ۷۹ درصد تأیید شد (جدول ۲). به طور کلی حداقل غلظت مهار فسفومایسین که رشد ۵۵ درصد جدایه‌های XDR را مهار کرد ۶۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود که در این غلظت صرفاً ۱۰ درصد جدایه‌ها به فسفومایسین مقاومت نشان دادند. همچنین ۱۶ برابر غلظت مؤثر سفیدروکل بود. بالاترین غلظتی از فسفومایسین که در آن ۹۲ درصد جدایه‌های XDR از بین رفتند ۵۱۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر ثبت شد.

علیه چنین پاتوژن‌هایی است. در مطالعه‌ی حاضر به‌طور میانگین ۷۰ درصد از جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه به‌عنوان مقاومت چندگانه و گسترده طبقه‌بندی شدند. در این راستا، نرخ بالای مقاومت به گروه‌های مختلف آنتی‌بیوتیک‌ها، از جمله سفالوسپورین‌های نسل دوم {سفوکستین (۴۷/۳۶٪)}، نسل سوم {سفتازیدیم و سفتری اکسون (۴۳/۸۶٪)}، سفپیوم و سفتولوزان به‌عنوان نسل چهارم و پنجم {۳۷٪}، آمینوگلیکوزیدها {جتتامایسین (۵۰/۸۸٪) و آمیکاسین (۵۲/۶۳٪)}، مهارکننده‌های بتالاکتاماز {سفتولوزان - تازوباکتام (۳۸/۶۰٪)}، سایکلین‌ها {تراساپیکلین (۵۷/۹۰٪) و تیگسایکلین (۴۹/۱۳٪)}، فلوروکینولون‌ها {سپروفل و کسامین (۵۰/۸۸٪) و لوفلوکسامین (۴۳/۸۶٪)} دیده شد. علاوه بر این، صرفاً نیمی از جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه به کلیستین حساس بودند. در مطالعات پیشین نیز شیوع بالای مقاومت جدایه‌های اداری گرم منفی از جمله گونه‌های کلبسیلا به کلاس‌های آنتی‌بیوتیکی مختلف گزارش شده است (۳ و ۲۱ و ۳). همچنین در این راستا تفاوت چشمگیری بین زمان بستری با میزان مقاومت دارویی مشاهده شد که با سایر مطالعات در مورد تأثیر مستقیم این متغیر برابری می‌کند (۱۹ و ۱۴). میزان نسبتاً بالای مقاومت دارویی کلبسیلا پنومونیه با مقاومت چندگانه و گسترده‌ی مشاهده شده در مطالعات مختلف در ایران (۲۳ و ۲۲ و ۱۲ و ۱۱) ممکن است به‌دلیل عوامل مختلفی از جمله استفاده‌ی گسترده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف در مراکز مراقبت‌های بهداشتی، درمان طولانی‌مدت آنتی‌بیوتیکی، فروش بدون نسخه‌ی برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها و تجویزهای غیرضروری آنتی‌بیوتیک باشد.

در دهه‌های اخیر، فسفومایسین و سفیدروکل به‌عنوان یک درمان جایگزین بالقوه برای عفونت‌های باکتریایی مزمن ناشی از باکتری‌های گرم منفی با مقاومت چندگانه معرفی شده‌اند (۱۹ و ۱۴). مطالعات پیشین در ایران (۲۴ و ۱۴) در سال‌های ۲۰۱۶ و ۲۰۱۸ به ترتیب اثر بخشی فسفومایسین را ۹۷٪ و ۸۵٪ بر روی جدایه‌های گرم منفی اداری تأیید کردند. مطالعات در اسپانیا (۲۵) و ایالات متحد آمریکا (۲۶) پتانسیل ضد میکروبی فسفومایسین را به ترتیب ۱۰۰٪ و ۹۳٪ در صد بر علیه سویه‌های کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده‌ی کارباپنماز واجد ژن bla KPC نشان داده‌اند. در مطالعه‌ی حاضر این نرخ در برابر جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه کارباپنماز مثبت واجد ژن bla KPC با مقاومت چندگانه (۹۸٪) و با مقاومت گسترده (۹۲٪) بوده است که از نظر نوع ژن حامل و نرخ تأثیر مطابقت دارد.

از طرفی سفیدروکل به‌عنوان یک مهارکننده‌ی ترانس‌پپتیداسیونی، توانست به‌طور مؤثر ۵۰٪ از جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه با مقاومت چندگانه و گسترده

را در غلظت‌های ۱ و ۴ میکروگرم در میلی‌لیتر مهار کند، در حالی که در مجموع تنها ۵ سویه (۱۵٪) MIC \geq ۶۴ میکروگرم در میلی‌لیتر نشان دادند. این میزان مقاومت بیشتر از گزارش‌های مطالعه قبلی در منطقه یکسان (۱۹) در شمال ایران (۸/۳۳٪) در سال ۲۰۲۴ و در سال ۲۰۱۸ در ایتالیا (۱۱٪) بوده است (۱۶). علاوه بر این، MIC₉₀ سفیدروکل علیه جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه با مقاومت چندگانه‌ی ۴ میکروگرم در میلی‌لیتر گزارش شد که دو برابر بیشتر از یافته‌های قبلی است (۱۹). در مطالعه‌ی دیگری، MIC₉₀ سفیدروکل برابر با ۱ میکروگرم در لیتر در برابر کلبسیلا پنومونیه و انتروباکتر کلوآکه گزارش شد (۲۷). در مطالعه‌ی سفیدروکل به‌عنوان یک ضد میکروبی بسیار مؤثر در برابر پاتوژن‌های گرم منفی با مقاومت چندگانه معرفی شد که تقریباً همه‌ی جدایه‌های گرم منفی مقاوم به کارباپنم (۹۵٪) واجد ژن‌های متالوبتالاکتاماز دهلینو (NDM)، like-23-OXA، like-24-OXA را در غلظت‌های بیشتر از ۴ میلی‌گرم در لیتر مهار کرد (۲۸). مطالعه‌ای در چین فعالیت مهارتی بالای سفیدروکل را در برابر کلبسیلا پنومونیه مقاوم به کارباپنم، سودوموناس آنروژینوزا و استنوتروفوموناس مالتوفیلیا گزارش کرد (۲۹). مطابق با یافته‌های این پژوهش و مطالعات انجام شده توسط Lee و Kaur، Yeo و همکاران (۳۱ و ۳۰) گرچه اثربخشی سفیدروکل را در برابر باکتری‌های گرم منفی مقاوم به کارباپنم نشان می‌دهد؛ ولی در مجموع جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه بیمار برای اداری با مقاومت چندگانه و گسترده به‌طور معناداری نسبت به فسفومایسین در مقایسه با سفیدروکل و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها میزان حساسیت بالاتری را نشان دادند. محدودیت‌های این مطالعه تعداد کم جدایه‌ها بر اساس منبع عفونت و سوگیری‌های بالقوه، عدم بررسی درون تنی (In vivo)، یک آستانه بودن و نبود کنترل هم‌زمان مقاومت‌ها می‌باشد که تعمیم‌پذیری یافته‌ها را به سایر بیمارستان‌ها و مناطق ایران یا جهان محدود می‌کند.

نتیجه‌گیری

شیوع نگران‌کننده‌ای از مقاومت آنتی‌بیوتیکی در بین جدایه‌های کلبسیلا پنومونیه بیماری‌زای اداری مشاهده شد که می‌تواند عوارض جدی سلامتی داشته باشد. چنین میزان مقاومت قابل توجهی ممکن است به گسترش ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی به سایر باکتری‌های مشابه کمک کند. نتایج نشان داد که فسفومایسین تأثیر مطلوبی بر جدایه‌های اداری کلبسیلا پنومونیه دارد؛ که نظارت بر استفاده از آن را برای کاهش خطر ایجاد مقاومت در برابر این

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر بخشی از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد با عنوان «فعالیت آزمایشگاهی سفیدروکل (فتروجا) بر باکتری‌های میله‌ای گرم منفی غیر حساس به کارباپنم جدا شده از نمونه‌های بالینی» و مصوب در کمیته دانشگاه آزاد اسلامی با شناسه اخلاق IAU.CHALUS.REC.1401.018 است. نویسندگان این مقاله، مراتب تشکر خود را از تمام کسانی که در این پژوهش یاری کردند و همچنین پرسنل آزمایشگاه میکروبیولوژی دانشگاه آزاد گرگان اعلام می‌دارند.

آنتی‌بیوتیک ضروری می‌سازد. بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، سفیدروکل گرچه در غلظت‌های پایین نیز علیه جدایه‌های بالینی مقاوم به کارباپنم کلبسیلا پنومونیه مؤثر بود لیکن با توجه به شیوع ۲۲ درصدی مقاومت، توصیه می‌شود که کارایی این آنتی‌بیوتیک در داخل بدن برای درمان عفونت‌های ادراری پیچیده ناشی از این باکتری‌های گرم منفی بررسی شود. به نظر می‌رسد که باید زمان استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های پیشنهادی بسته به علت بستری بیماران در بیمارستان‌ها، توسط سیاست‌گذاران مراقبت‌های بهداشتی مورد توجه قرار گیرد.

References

1. Johnston BD, Thuras P, Porter SB, Anacker M, VonBank B, Vagnone PS, et al. Activity of cefiderocol, ceftazidime-avibactam, and eravacycline against carbapenem-resistant *Escherichia coli* isolates from the United States and international sites in relation to clonal background, resistance genes, co-resistance, and region. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2020; 64(10): 1-10.
2. Noori M, Fozouni L & Ahani-Azari A. Synergism of linezolid and rifampin to combat multidrug-resistant environmental enterococci isolates. *Journal of Payavard Salamat* 2022; 16(3): 196-206 [Article in Persian].
3. Wohlfarth E, Dinh A, Vrioni G, Zabicka D, Bernardo M, Tascini C, et al. In vitro evaluation of Fosfomycin combinations against Metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antibiotics (Basel)* 2025; 14(12): 1-20.
4. Gorrie CL, Mirceta M, Wick RR, Judd LM, Lam MMC, Gomi R, et al. Genomic dissection of *Klebsiella pneumoniae* infections in hospital patients reveals insights into an opportunistic pathogen. *Nature Communications* 2022; 13(1): 1-17.
5. Bai Y, Shao C, Hao Y, Wang Y & Jin Y. Using whole genome sequencing to trace, control and characterize a hospital infection of IMP-4-producing *Klebsiella pneumoniae* ST2253 in a neonatal unit in a tertiary hospital, China. *Frontiers in Public Health* 2021; 9(755252): 1-8.
6. Sherry N & Howden B. Emerging gram negative resistance to last-line antimicrobial Agents fosfomycin, colistin and ceftazidime-avibactam epidemiology, laboratory detection and treatment implications. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2018; 16(4): 289-306.
7. Abbott IJ, Van-Gorp E, Wyres KL, Wallis SC, Roberts JA, Meletiadis J, et al. Oral fosfomycin activity against *Klebsiella pneumoniae* in a dynamic bladder infection in vitro model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2022; 77(5): 1324-33.
8. Hsueh SC, Chao CM, Wang CY, Lai CC & Chen CH. Clinical efficacy and safety of cefiderocol in the treatment of acute bacterial infections: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2021; 24(1): 376-82.
9. Wu JY, Srinivas P & Pogue JM. Cefiderocol: A novel agent for the management of multidrug-resistant gram-negative organisms. *Infectious Diseases and Therapy* 2020; 9(1): 17-40.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 31th ed. Available at: <https://www.treata.academy/wp-content/uploads/2021/03/CLSI-31-2021.pdf>. 2021.
11. Fazeli H, Norouzi-Barough M, Ahadi AM, Shokri D & Solgi H. Detection of new Delhi metallo-Beta-Lactamase-1 (NDM-1) in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from a university hospital in Iran. *Hippokratia* 2015; 19(3): 205-9.

12. Shahandeh Z, Sadighian F & Kalantrai N. Prevalence escherichia coli, Klebsiella and enterobacter species and ampc-producing enterobacteriaceae in clinical specimens of hospitals affiliated to Babol University of medical sciences, Iran using phenotypic and molecular methods. Iranian Journal of Medical Microbiology 2022; 16(3): 212-20.
13. 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. Clinical Microbiology and Infection 2012; 18(3): 268-81.
14. Malekpour-Kolbadinezhad S & Fozouni L. Molecular monitoring of fosfomycin resistance in escherichia coli strains isolated from patients with Urinary catheters in north-east of Iran. Journal of Medical Microbiology and Infectious Diseases 2018; 6(4): 112-17.
15. Watkins RR & Bonomo RA. Overview: Global and local impact of antibiotic resistance. Infectious Disease Clinics of North America 2016; 30(1): 313-22.
16. Ripabelli G, Sammarco ML, Scutella M, Felice V & Tamburro M. Carbapenem-Resistant KPC- and TEM-producing escherichia coli ST131 isolated from a hospitalized patient with urinary tract infection: First isolation in molise region, Central Italy, July 2018. Microbial Drug Resistance (Larchmont. N.Y.) 2020; 26(1): 38-45.
17. Murugan MS, Sinha DK, Vinodh-Kumar OR, Yadav AK, Pruthvishree BS, Vadhana P, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant Escherichia coli and first report of blaVIM carbapenemases gene in calves from India. Epidemiology and Infection 2019; 147(1): 1-5.
18. Gurung S, Kafle S, Dhungel B, Adhikari N, Shrestha UT, Adhikari B, et al. Detection of OXA-48 gene in carbapenem-resistant escherichia coli and *Klebsiella pneumoniae* from Urine Samples. Infection and Drug Resistance 2020; 13(1): 2311-21.
19. Omidi F, Fozouni L, Nikyar A & Janlou MAM. Sensitivity profile of carbapenem-resistant uropathogenic bacterial isolates to Cefiderocol. Jorjani Biomedicine Journal 2024; 12(2): 10-3.
20. Moemen D & Masallat DT. Prevalence and characterization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from intensive care units of Mansoura University hospitals. Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences 2017; 4(1): 37-41.
21. Iqbal Z, Mumtaz MZ & Malik A. Extensive drug-resistance in strains of escherichia coli and *Klebsiella pneumoniae* isolated from paediatric urinary tract infections. The Journal of Taibah University Medical Sciences 2021; 16(4): 565-74.
22. Heidary M, Nasiri MJ, Dabiri H & Tarashi S. Prevalence of drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Iran: A review article. Iranian Journal of Public Health 2018; 47(3): 317-26.
23. Hashemizadeh Z, Hosseinzadeh Z, Azimzadeh N & Motamedifar M. Dissemination pattern of multidrug resistant carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* isolates using pulsed-field GelElectrophoresis in South western Iran. Infection and Drug Resistance 2020; 13(1): 921-9.
24. Mohammadpour D, Memar MY, Kafil HS, Hasani A, Rezaee MA, Ghotaslou A, et al. Detection of carbapenemases activity in MDR isolates of *Klebsiella pneumoniae* by mCIM method and carbapenem resistance genes blaVIM, blaIMP, blaNDM, blaKPC-2 and blaOXA-48. Available at: <https://assets-eu.researchsquare.com/files/rs-3998636/v1/01dea825-ac42-4e1a-91bf-bc589569ae70.pdf>. 2024.
25. Ruiz-Ramos J & Salavert-Lleti M. Fosfomycin in infections caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens. Revista Espanola de Quimioterapia 2019; 32(S 1): 45-54.
26. Endimiani A, Patel G, Hujer KM, Swaminathan M, Perez F, Rice LB, et al. In vitro activity of fosfomycin against blaKPC-containing *Klebsiella pneumoniae* isolates, including those nonsusceptible to tigecycline and/or colistin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2010; 54(1): 526-9.

27. Falagas ME, Skolidis T, Vardakas KZ, Legakis NJ & Hellenic Cefiderocol Study Group. Activity of cefiderocol (S-649266) against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria collected from inpatients in Greek hospitals. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2017; 72(6): 1704-8.
28. Alzayer M, Alghoribi MF, Alalwan B, Alreheli A, Aljohani S, Bosaeed M, et al. In vitro activity of cefiderocol against clinically important carbapenem non-susceptible Gram-negative bacteria from Saudi Arabia. *The Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2023; 32(1): 176-80.
29. Wang Y, Li Y, Zhao J, Guan J, Ni W & Gao Z. Susceptibility of cefiderocol and other antibiotics against carbapenem-resistant, Gram-negative bacteria. *Annals of Translational Medicine* 2022; 10(5): 1-9.
30. Lee YR & Yeo S. Cefiderocol, A new siderophore cephalosporin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by multidrug-resistant pathogens: Preclinical and clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety. *Clinical Drug Investigation* 2020; 40(10): 901-13.
31. Kaur J, Bhat P & Bhumbla U. Fosfomycin susceptibility in multidrug resistant uropathogens: A retrospective study in the era of antimicrobial resistance. *Journal of Family Medicine and Primary Care* 2025; 14(4): 1346-51.