

İDRAR KÜLTÜRLERİNDEN SOYUTLANAN *ESCHERICHIA COLI* İZOLATLARININ FOSFOMİSİNE KARŞI İN-VİTRO DUYARLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Fırat Zafer MENGELOĞLU¹, Fatih DEMİRCAN², Mehmet Kadir ODUNCU¹

¹Siirt Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, SİİRT

²Siirt Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, SİİRT

ÖZET

Eylül 2009 - Mayıs 2010 arasında Siirt Devlet Hastanesi poliklinik ve servislerine başvuran komplike olmayan üriner sistem infeksiyonu öntanılı hastaların idrar kültürlerinden soyutlanan 105 *Escherichia coli* izolatının fosfomisin trometamol karşı duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları CLSI kriterlerine göre disk difüzyon yöntemi ile yapılmış, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi çift disk sinerji yöntemiyle araştırılmıştır. İzolatların hiçbirinde fosfomisine direnç saptanmamıştır. Fosfomisin trometamolün, toplum kökenli komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde iyi bir alternatif olabileceği düşünülmekle birlikte bu konuda yapılacak klinik çalışmalara gereksim bulunmaktadır.

Anahtar sözcükler: *Escherichia coli*, fosfomisin, fosfomisin trometamol, üriner sistem infeksiyonu

SUMMARY

Evaluating of in vitro Susceptibilities of *Escherichia coli* Strains Isolated from Urine Cultures to Fosfomycin

It is aimed to determine the fosfomycin trometamol susceptibilities of 105 *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures of the patients who admitted to various departments of Siirt State Hospital between September 2009 - May 2010 with a prediagnosis of uncomplicated urinary tract infection. Disk diffusion method was performed for antibiotic susceptibility testing according to the criteria of Clinical and Laboratory Standards Institute and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production was investigated with double-disk synergy method. No resistant strain to fosfomycin was detected. It is considered that fosfomycin is a good alternative in the treatment of uncomplicated community-acquired urinary tract infections and there is need of more clinical studies about this topic.

Keywords: *Escherichia coli*, fosfomycin, fosfomycin trometamol, urinary tract infection

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonlarında (ÜSİ) en sık izole edilen etken *Escherichia coli*'dir⁽¹³⁾. ÜSİ'de kinolon ve kotrimoksazol sık tercih edilen ajanlardır, fakat bu antimikrobiallere karşı artan direnç oranları bildirilmektedir⁽¹³⁾. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde seçenek sayısı azalmaktadır. Dirençli fenotipte mikroorganizma sayısının artması nedeniyle ÜSİ tedavisinde etkili, kulla-

nımı kolay ve direnç oranı düşük antimikrobialler konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Ülkemizde birkaç yıldır kullanıma giren bir fosfonik asit türevi olan fosfomisin, tek doz kullanım avantajı, yan etkilerinin seyrek görülmesi ve enterik Gram negatif bakterilerde düşük direnç oranları nedeniyle komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde alternatif olarak tercih edilecek seçeneklerdendir⁽⁶⁾.

Bu çalışma ile, ÜSİ etkeni olan ve farklı direnç profillerine sahip *E.coli* izolatlarının fos-

İletişim adresi: Fırat Zafer Mengeloğlu, Siirt Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, SİİRT

Tel: (0484) 223 10 21/194, GSM: (0533) 640 49 08

e-posta: mengeloglu@gmail.com

Alındığı tarih: 12.05.2011, yayına kabul: 13.06.2011

fomisin trometamole karşı duyarlılık durumlarının in-vitro olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

İzolatlar: Çalışmaya Eylül 2009 - Mayıs 2010 arasında Siirt Devlet Hastanesi poliklinik ve servislerine başvuran hastaların idrar kültürlerinden soyutlanan 105 *E.coli* izolatı dahil edilmiştir. İzole edilen enterik bakteriler, biyokimyasal reaksiyon özelliklerine göre tür düzeyinde tanımlanmış, identifikasyonda konvansiyonel yöntemler kullanılmıştır. Tür düzeyinde tanımlanamayan kökenler, API ID 20 E (bioMerioux, Fransa) kitleri ile identifiye edilmiştir.

Red kriterleri: Kültürlerde 10^4 CFU/mL'den daha az sayıda üremiş olan izolatlar, infeksiyon etkeni olmayabileceğinden çalışma dışı tutulmuştur.

Klinik olarak komplike üriner sistem infeksiyonu düşünülen hastaların kültürlerinden soyutlanan izolatlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Erkeklerde üriner sistem infeksiyonu bulunması, sonda veya üriner sistemde anomaliler gibi durumların varlığı komplike infeksiyon tanımı içinde kabul edilmiştir⁽¹³⁾.

Antibiyotik duyarlılık testleri: Antibiyotik duyarlılık testleri, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır⁽⁴⁾. Duyarlılık testlerinde fosfomisin trometamolün (200 µg fosfomisin / 50 µg glikoz-6-fosfat) (Oxoid, İngiltere) yanı sıra ÜSİ tedavisinde sık tercih edilen bazı antibiyotiklerin diskleri (Oxoid, İngiltere) kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen izolatlardaki GSBL üretimi, çift disk sinerji yöntemiyle araştırılmıştır. GSBL şüpheli kökenler için E-test (AB Biodisk, İsveç) ile GSBL konfirmasyon testleri yapılmıştır.

Antibiyotik testlerinde kontrol suşu olarak *E.coli* ATTC 25922 kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 105 izolatın tümü fosfomisin trometamole duyarlı bulunmuştur. İzolatların GSBL pozitiflikleri ve elde edildiği hastaların başvurdukları servis/poliklinik dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. İzolatların GSBL pozitiflik durumu ve hastaların servis/poliklinik dağılımları (n).

	Servis	Poliklinik	Toplam
GSBL pozitif	19	15	34
GSBL negatif	7	64	71
Toplam	26	79	105

İzolatların ÜSİ tedavisinde sık tercih edilen bazı ajanlara karşı duyarlılık oranları tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre izolatların en duyarlı olduğu antibiyotikler; % 100'lük oran ile fosfomisin ve imipenem olarak saptanmıştır. Kotrimoksazol ve florokinolonlara karşı duyarlılık oranları literatürle uyumlu olarak sırasıyla % 50 ve % 40 civarlarında bulunmuştur.

Tablo 2. *E. coli* izolatlarının bazı antibiyotiklere duyarlılık oranları (%).

	Genel (n=105)	GSBL (-) (n=71)	GSBL (+) (n=34)
Fosfomisin trometamol	100	100	100
İmipenem	100	100	100
Gentamisin	83.8	85.9	79.4
Nitrofurantoin	78.1	78.9	76.5
Amoksisilin-klavulanik asit	54.3	56.3	50.0
Trimetoprim- sulfametoksazol	50.5	52.1	47.1
Ampisilin	41.0	42.3	38.2
Levofloksasin	40.0	40.8	38.2

TARTIŞMA

Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında özellikle sık tercih edilen kotrimoksazol ve kinolonlara karşı saptanan yüksek direnç oranları yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir. Fosfomisin tek doz kullanım avantajı, düşük direnç oranları nedeniyle komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilecek seçenekler arasındadır^(5,13).

Bir fosfonik asit türevidir olan fosfomisin

Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı bakterisidal etkili geniş spektrumlu bir antibiyotiktir⁽⁵⁾. Etkisini, sitoplazmik bir enzim olan ve peptidoglikan sentezinin ilk basamağını katalizleyen üridin difosfat-GlcNAc enol-pirüviltransferaz (Mur A) enzimini inhibe ederek gösterir⁽⁵⁾. Günümüzde, fosfomisininden daha yüksek biyoyararlanıma sahip olan fosfomisin trometamol (fosfomisinin suda çözülebilir tuzu) komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarının tedavisi için geliştirilmiştir. Bazı ülkelerde uzun süredir kullanımda olan fosfomisinin gebelerde ve yaşlılarda güvenle tercih edilebildiği bildirilmektedir⁽⁵⁾.

Çalışmamızda fosfomisine karşı belirlenen % 100'lük duyarlılık oranı ülkemiz ve dünya genelinde yapılmış çalışmalardaki verilerle uyumludur. Kahlmeter⁽⁸⁾'in 2003 yılında 17 ülkeden çok merkezli ve yaklaşık 2500 *E.coli* izolatıyla yayınladığı çalışmada fosfomisine karşı duyarlılık oranı % 99.3 olarak bildirilmiştir. Tablo 3'te ülkemizde yapılmış bazı çalışmalarda fosfomisine karşı saptanmış duyarlılık oranları verilmiştir. Buna göre, bir çalışma dışında bildirilen duyarlılık oranları % 97 ile % 100 arasında değişmektedir.

Fosfomisin trometamolün, toplum kökenli komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarında iyi bir alternatif olabileceği düşünülmekle birlikte bu konuda yapılacak başka çalışmalara gereksim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Afşar İ, Gönül B, Şener AG, Türker M. *Escherichia coli*'nin klinik izolatlarının fosfomisin trometamol ve diğer antibiyotiklere in-vitro duyarlılığı, *ANKEM Derg* 2005;19(2):77-9.
2. Arca AE, Karabiber N. Üriner sistem *E.coli* izolatlarının fosfomisin trometamol ve çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının karşılaştırılması, *Mikrobiyol Bült* 2007;41(1):115-9. PMID:17427560
3. Arslan H, Azap OK, Ergonul 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. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki344> PMID:16174685
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Eighteenth Informational Supplement, CLSI document M100-S18, CLSI, Wayne, Pennsylvania (2008).
5. Falagas ME, Giannapoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: Use beyond urinary tract and gastrointestinal infections, *Clin Infect Dis* 2008;46(7):1069-77. <http://dx.doi.org/10.1086/527442> PMID:18444827
6. Göker G, Kaya I, Aydın D, Gürler N. Üriner sistemden izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve enterokok cinsi bakterilerde fosfomisin duyarlılığının araştırılması, *ANKEM Derg* 2007;21(4):219-22.
7. Hoşbul T, Özyurt M, Baylan O et al. *Escherichia coli* nedenli komplike olmamış üriner sistem infeksiyonlarında fosfomisin trometamolün in

Tablo 3. Ülkemizce *E.coli* izolatlarının fosfomisin duyarlılık oranlarını araştıran bazı çalışmalara ait veriler.

Araştırmacı	Yayın yılı	Bölge	<i>E.coli</i> izolat sayısı	Fosfomisine karşı duyarlılık (%)
Bu çalışma	2011	Siirt	105	100
Kart Yaşar ve ark. ⁽⁹⁾	2011	İstanbul	416	97.1
Uyanık ve ark. ⁽¹⁵⁾	2009	Erzurum	139	100
Hoşbul ve ark. ⁽⁷⁾	2009	Ankara	771	99.6
Köken ve ark. ⁽¹⁰⁾	2008	Afyon	169	99.4
Göker ve ark. ⁽⁶⁾	2007	İstanbul	100	100
Öztürk ve ark. ⁽¹²⁾	2008	Düzce	174	100
Arca ve Karabiber ⁽²⁾	2007	Ankara	120	99.2
Mert (Tez) ⁽¹¹⁾	2006	İstanbul	86	92.2
Afşar ve ark. ⁽¹⁾	2005	İzmir	236	97
Arslan ve ark. ⁽³⁾	2005	Türkiye (Genel)	288	99.7
Taşbakan ve ark. ⁽¹⁴⁾	2004	İzmir	72	100
Kahlmeter ⁽⁸⁾	2003	17 ülke	2478	99.3

- vitro etkinliği, *Mikrobiyol Bült* 2009;43(4):645-9. PMID:20084918
8. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(03\)00229-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00229-2)
 9. Kart Yaşar K, Pehlivanoglu F, Şengöz G. Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisinin komplike üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen GSBL pozitif *Escherichia coli* suşlarına etkinliği, *ANKEM Derg* 2011;25(1):12-6.
 10. Köken G, Aşık G, Çiftci İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Yılmaz M. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin trometamol etkinliği, *ANKEM Derg* 2008;22(1):23-7.
 11. Mert D. Nonkomplike üriner sistem enfeksiyonlu hastalarda fosfomisin trometamol ve siprofloksasinin klinik etkinliğinin karşılaştırılması, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Uzmanlık Tezi, İstanbul (2006).
 12. Öztürk CE, Kaya AD, Göçmen F, Arslan E. Toplum kaynaklı idrar yolu enfeksiyonu etkeni olan *Escherichia coli* izolatlarının fosfomisin ile idrar yolu enfeksiyonlarında sık kullanılan antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2008;22(2):81-4.
 13. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Disease, 5th ed" kitabında s.773-800, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
 14. Taşbakan MI, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin in-vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 2004; 18(4):216-9.
 15. Uyanık H, 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.