

Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği

In-vitro activity of fosfomycin trometamol and some other antibiotics against Escherichia coli strains isolated from urinary tract infections

Özcan Deveci ¹, Erkan Yula ², Türkan Toka Özer ², Alicem Tekin ³

¹Kızıltepe Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Mardin, Türkiye

²Kızıltepe Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Mardin, Türkiye

³Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 24.03.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 02.06.2011

ÖZET

Amaç: Son yıllarda ülkemizde ve dünyada üropatojen *E.coli* suşlarında üriner sistem infeksiyonu tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılıkta azalma görülmektedir. Direnç nedeniyle tedavi yetersizliği ve ampirik tedavinin değiştirilmesi ihtiyacı, reçete maliyetlerinde artış, hastanede kalma süresinde uzama, sosyal maliyet, morbidite ve mortalitede artış ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada, üriner sistem infeksiyon etkeni olan *E.coli*'nin bazı antibiyotiklere ve fosfomisine olan duyarlılığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Kızıltepe Devlet Hastanesi Merkez laboratuvarına Ağustos 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında polikliniklerden gelen idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* izolatları çalışmaya alınmıştır. Bu izolatlar idrar mikroskobisinde 10/mm³ lökositli olup üriner sistem infeksiyonu düşündüğümüz hastaların idrar kültürlerinden elde edilmiştir. Bu çalışmada üropatojen *E.coli* infeksiyonlarında FOT (fosfomisin), CIP (Siprofloksasin), IP (İmipenem), TZP (Piperasilin-Tazobactam), CAZ (Ceftazidim)'in duyarlılıklarına bakılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. Kontrol suşu olarak *E.coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

Bulgular: Ağustos 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında incelenen idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarının hepsi fosfomisine duyarlı bulunmuştur. Siprofloksasine, İmipenem, Piperasilin-Tazobaktam, Seftazidime karşı direnç oranları sırasıyla; %33,3, %49,1, %36,8, %45,6 olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında fosfomisin; yüksek düzey duyarlılık oranları nedeni ile non-komplike üriner sistem enfeksiyonlarında tercih edilebilir bir antimikrobiyal ajandır.

Anahtar kelimeler: Üriner sistem infeksiyonu, *E.coli*, Fosfomisin duyarlılığı.

ABSTRACT

Objectives: In recent years, in our country and the world, susceptibility of uropathogenic *E.coli* strains to commonly used antibiotics in the treatment of urinary tract infections has decreased. That decreased susceptibility has been caused to treatment failure, need to change the empirical treatment, increase in prescription costs, prolongation of hospital stay, increased social costs, increased morbidity and mortality. In this study, determination of susceptibility to different variety of antibiotics and fosfomycin in urinary tract infection isolate *E.coli* were aimed.

Materials and methods: The study included *E.coli* positive urine samples which had been sent to State Hospital Central Laboratory in Kızıltepe between August 2010 and December 2010. These isolates were obtained from patients who have microscopically 10/mm³ leukocyte in urine. In this study, we tested susceptibility of isolated *E.coli* to FOT (Fosfomycin), CIP(ciprofloxacin), IP (Imipenem), TZP (Piperasilin-Tazobactam), CAZ (Ceftazidim). According to CLSI criteria, susceptibility testing was performed by Kirby-Bauer disc diffusion method.

Results: *E.coli* strains isolated from urine samples examined between August 2010 and December 2010, all were susceptible to fosfomisine. The resistance rates of *E.coli* strains to Ceftazidim, Ciprofloxacin, İmipenem, Piperacilin-Tazobactam were found respectively 33.3%, 49.1%, 36.8%, 45.6% (Table 1).

Conclusions: Because of the high susceptibility rates of fosfomycin at community-acquired urinary tract infection, it can be preferred to the non-complicated urinary tract infections as an antimicrobial agent.

Key words: Urinary tract infection, *E.coli*, fosfomycin susceptibility.

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Özcan Deveci

Kızıltepe Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Mardin, Türkiye Email: ozcandeveci1@hotmail.com
Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları tüm dünyada önemli bir morbidite nedenidir. Üriner sistem enfeksiyonu gelişiminde cinsiyet, gebelik, sonda kullanımı ve diyabet gibi konağa ait faktörlerin yanında, üropatojen bakterilerin virülansı da önemli rol oynamaktadır. ¹ Günümüzde de hastane ve toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarının en sık etkeni *E.coli* olarak bildirilmeye devam etmektedir. ²

Antimikrobiyal direnç özellikle çoklu ilaca dirençli bakteriyel izolatlar gittikçe artan ciddi bir problemdir. Son yıllarda ülkemizde ve dünyada üropatojen *E.coli* suşlarında üriner sistem enfeksiyonu tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılıkta azalma görülmektedir. Direnç nedeniyle tedavi yetersizliği ve ampirik tedavinin değiştirilmesi ihtiyacı, reçete maliyetlerinde artış, hastanede kalma süresinde uzama, sosyal maliyet, morbidite ve mortalitede artışa yol açmaktadır. ³

Fosfomisin, *Streptomyces* spp.'den izole edilmiş hücre duvarına etkili bir antibiyotiktir. Tüm antibiyotikler içinde en basit yapıya sahiptir. Gram(-) basillere etkinliği gram pozitif koklardan daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Fosfomisin trometamol tuzu olarak bulunur. Trometamol tuzu çözünürlüğü yüksektir ve iyi absorbe edilir. Sistit tedavisinde genellikle tek doz olarak kullanılır. ⁴

Bu çalışmada, toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu şüphesiyle alınan idrar örneklerinin kültürlerinden izole edilen *E.coli* suşlarının fosfomisin trometamol, siprofloksasin, imipenem, piperasiline-tazobaktam, seftazidime karşı in-vitro antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kızıltepe Devlet Hastanesi Merkez laboratuvarına Ağustos 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında polikliniklerden gelen idrar örneklerinden izole edilen 57 *E.coli* üyesi çalışmaya alınmıştır. Bu izolatlar idrar mikroskobisinde 10/mm³ lökositli olup üriner sistem enfeksiyonu tanısı konulan hastaların idrar kültürlerinden elde edilmiştir. Steril koşullarda alınan orta akım idrar örnekleri %5 kanlı agar ve Eosin Metilen Blue (EMB) agara 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 ise CLSI kriterlerine uygun olarak Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile Mueller-Hinton agarda yapılmıştır. Bu çalışmada üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılabilen FOT (fosfomisin), CIP (Siprofloksasin), IP (İmipenem), TZP (Piperasiline-Tazobaktam), CAZ (Ceftazidim)'in *E.coli* suşlarına karşı in-vitro etkinliklerine bakılmıştır. Kalite kontrol amacıyla standart suş olarak *E.coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

BULGULAR

Ağustos 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında incelenen idrar örneklerinden çalışmaya alınan *E.coli* suşlarının hepsi fosfomisine duyarlı bulunmuştur. Siprofloksasine, İmipenem, Piperasiline-Tazobaktam, Seftazidime karşı direnç oranları sırasıyla; %33.3, %49.1, %36.8, %45.6 olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonlarının etyolojik ajanları içinde *E.coli* suşları ilk sırada yer almaktadır. ⁶ 17 ülkede yapılmış olan çok merkezli bir çalışmada da 3278 hastadan elde edilen patojenlerin %77'si *E.coli* olarak tespit edilmiştir. ⁷

Son yıllarda ülkemizde ve dünyada üropatojen *E.coli* suşlarında üriner sistem enfeksiyonu tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılıkta azalma görülmektedir. ⁸ Fadda ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında (ÜSİ) *E.coli* %55.3 oranında en sık rastlanan patojen olarak tesbit edilmiş ve fosfomisin %98.6 ile en hassas antibiyotik olarak bulunmuştur. ⁹ Alos ve arkadaşlarının İspanya'da yaptıkları bir başka çalışmada; ÜSİ'dan elde edilen 164 *E.coli*'nin %57.3 ampisilin, %25 trimetoprim-sülfometaksazol, %20.1 nalidiksik asit, %14 norfloksasin ve siprofloksasin dirençli bulunurken, nitrofurantoin ve fosfomisin direnci %0 bulmuşlardır. ¹⁰

Avrupa ve Kanada'da yapılan ECO-SENS çalışmasında, toplum kaynaklı komplike olmayan ÜSİ'da patojenlerin prevalansı ve antibiyotik duyarlılıkları araştırılmış, buna göre *E.coli*'deki direnç oranları en sık ampisilin (%30) ve sülfonamidler (%29), takiben trimetoprim (%15), trimetoprim-sülfometaksazol (%14) ve nalidiksik asit (%5) olarak bulunurken, amoksisilin-klavulonik asit, sefadroksil, nitrofurantoin, fosfomisin, gentamisin ve siprof-

loksasine karşı direnç %3'ün altında bulmuşlardır.¹¹ Ungheri ve arkadaşlarının İtalya'da kinolon dirençli *E.coli* suşlarında yaptıkları bir çalışmada, komplike olmayan ÜSİ'da fosfomisin kullanışlı bir seçenek olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada 79 kinolon dirençli suşta, fosfomisin, amoksisilin, kloramfenikol, trimetoprim-sülfometaksazol, netilmisin, nitrofurantoin ve tetrasiklin test edilmiş, fosfomisin yüksek aktivite göstermiş ve hiçbir *E.coli* isolatında fosfomisine direnç bulunmamıştır. Buna karşılık; tetrasiklin %83.5, amoksisilin %63.3, kloramfenikole %58.2, trimetoprim-sülfometaksazole %48.1, nitrofurantoin %12.7 ve netilmisine ise %6.3 oranında direnç tespit etmişlerdir.¹²

Ülkemizde Arslan ve ark. yaptığı çalışmada fosfomisin direnci %0.3¹³, Köken ve ark. yaptığı çalışmada İmipenem direnç saptanmazken sadece bir suş (%0.6) fosfomisin trometamole dirençli bulunmuştur. Diğer antibiyotiklere direnç oranları trimetoprim-sülfametoksazol için %58, sefazolin için %35.5, siprofloksasin için %34.9 olarak bulunmuştur.¹⁴ Bizim yaptığımız çalışmada 57 *E.coli* suşunun tamamı fosfomisine hassas bulunmuştur. Siprofloksasine %33.3, İmipenem %49,1, Piperasilin-Tazobaktam %36,8, Seftazidime karşı %45,6 direnç saptanmıştır.

Uyanık ve ark.¹⁵ yaptığı çalışmada Fosfomisin *E.coli* suşlarına etkinliği ile amikasin ve imipenem etkinliği arasında anlamlı bir fark bulunmamış; trimetoprim-sulfametoksazol, gentamisin, siprofloksasin, ampisilin, seftriakson, sefazolinden ise anlamlı olarak daha etkin bulunmuştur. Rifai-oğlu ve ark.¹⁶ yaptığı çalışmada; *E.coli* için direnç oranlarında her yıl sefazolin, sefotaksim, seftazidim ve aztreonam için istatistiksel anlamlı artış, buna karşın amoksisilin-klavulonat, amikasin ve trimetoprim-sulfametoksazole karşı istatistiksel anlamlı azalış olduğunu gözlemlemişlerdir. Sefoperazon-sulbaktam, imipenem-silastatin, siprofloksasin, piperasilin-tazobaktam ve meropenemde ise yıllar içinde direnç oranlarında değişiklik oluşmamıştır. Yatan ve ayaktan hastalar incelendiğinde amoksisilin-klavulonat ve siprofloksasin için yatan hastalarda yıllar içinde direnç oranlarında artan ve azalan değerler tespit etmişlerdir. İmipenem-silastatin ve piperasilin-tazobaktam için toplam, ayaktan ve yatan hasta gruplarında direnç oranlarında farklılık bulunmamışlardır.

Sonuç olarak; fosfomisin, gerek tek doz kullanımı gerekse yüksek duyarlılık oranları nedeniyle

üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde tercih edilebilir bir antimikrobial ilaç olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. J Antimicrob Chemother 2000; 46(Suppl 1):1-7.
- Kaygusuz S, Apan T Z, Kılıç D. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerde çeşitli antibiyotiklere direnç. Ankem Derg 2001; 15(4):753-9.
- Goettsch W, Van Plet W, Nagelkerke N, et al. Increasing resistance to flouoroquinolones in Escherichia coli from urinary tract infections in the Netherlands. J Antimicrob Chemother 2000; 46(2):223-8.
- Hunter PA, and Reeves DS. The current status of surveillance of resistance to antimicrobial agents: report on a meeting. J Antimicrob Chemother 2002; 49(1):17-23.
- Greenwood David. Inhibitors of bacterial cell wall synthesis. Antimicrobial Chemotherapy, p.16, Oxford University Press, 1994.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Approved Standard. NCCLS Document M2-S42-45. Wayne, 2002.
- Ertuğrul MB, Atla-Güleç L, Akal D, et al. Üropatojen *E.coli* Suşlarının tedavide sık kullanılan antibiyotiklere duyarlılıkları Klimik Derg 2009;17(2):132-6.
- Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. J Antimicrob Chemother 2003;51(1):69-76.
- Fadda G, Nicoletti G, Schito GC, Tempera G. Antimicrobial susceptibility patterns of contemporary pathogens from uncomplicated urinary tract infections isolated in a multicenter Italian survey: possible impact on guidelines. J Chemoter 2005 ;17(3):251-7.
- Alós JI, Serrano MG, Gómez-Garcés JL, Perianes J. Antibiotic resistance of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. Clin Microbiol Infect 2005 ;11(3):199-203.
- Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. Int J Antimicrob Agents 2003 ;22 (Suppl2) :49-52.
- Ungheri D, Albini E, Belluco G. In-vitro susceptibility of quinolone-resistant clinical isolates of Escherichia coli to fosfomisin trometamol. J Chemother 2002 ;14(3):237-40.
- 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 Chemoter 2005; 56(5): 914-8.
- Köken G, Aşık G, Çiftçi 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.
- 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.
- Rifaioğlu MM, Yıldırım A, Başok EK, et al. Son dört yıl içerisinde idrar kültürlerinden izole edilen bakterilere karşı gelişen antibiyotik direncindeki değişim. Türk Üroloji Dergisi 2009;35(3):201-9.