

TOPLUM KÖKENLİ ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDAN SOYUTLANAN *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARINA FOSFOMİSİNİN İN-VİTRO ETKİNLİĞİNİN DİĞER ANTİBİYOTİKLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Meltem I. TAŞBAKAN, Hüsnü PULLUKÇU, Tansu YAMAZHAN, Bilgin ARDA, Sercan ULUSOY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İZMİR

ÖZET

Ocak-Mayıs 2004 tarihleri arasında toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan *Escherichia coli* suşlarının amikasin, gentamisin, siprofloksasin, levofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol, amoksisilin-klavulanik asit, sefuroksim ve fosfomisine duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. İncelenen 72 *E.coli* suşunda en yüksek direnç oranı % 43 ile trimetoprim-sulfametoksazole karşı saptanmış olup, bunu sırasıyla siprofloksasin (% 39), levofloksasin (% 38), amoksisilin-klavulanik asit (% 11), gentamisin (% 10), sefuroksim (% 8), amikasin (% 7) direnci izlemiştir. Fosfomisine direnç saptanmamıştır.

Anahtar sözcükler: fosfomisin, üriner sistem enfeksiyonu

SUMMARY

Comparison of In-Vitro Activity of Fosfomycin and other Antibacterials in *Escherichia coli* Strains Isolated from Community Acquired Urinary Tract Infections

The resistance rates of *E.coli* strains isolated from community acquired urinary tract infections between January-May 2004 were determined by disk diffusion method for amikacin, gentamicin, ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, amoxicillin-clavulanic acid, cefuroxime and fosfomycin. In 72 *E.coli* strains the highest resistance was found for trimethoprim-sulfamethoxazole (43 %). This was followed by the resistance to ciprofloxacin (39 %), levofloxacin (38 %), amoxicillin-clavulanic acid (11 %), gentamicin (10 %), cefuroxime (8 %) and amikacin (7 %). There was no resistance to fosfomycin.

Key words: fosfomycin, urinary tract infections

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları en sık görülen toplum kökenli enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlarının % 90'ından fazlasında sorumlu etken *E.coli*'dir⁽²⁾. Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde en fazla kullanılan antimikrobiyaller amoksisilin, trimetoprim-sulfametoksazol, aminoglikozitler, sefalosporinler ve kinolonlardır. Bu ilaçların uygunsuz kullanımı, diğer üropatojen bakterilerde olduğu gibi *E.coli* suşlarında da artan

antibiyotik direncine ve tedavi başarısızlıklarına yol açmaktadır⁽¹⁸⁾. Bu nedenle günümüzde tercih edilen yol, belli aralıklarla üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen etkenlerin antibiyotik duyarlılığının araştırılmasıdır.

Çalışmamızda, toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarında, yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı direncin araştırılması ve ülkemizde klinik kullanıma yeni giren bir antimikrobiyal ajan olan fosfomisinin etkinliğinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

01 Ocak-31 Mayıs 2004 tarihleri arasında İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji polikliniğine üriner sistem yakınmaları ile başvuran, komplike olmayan üriner sistem infeksiyonu tanısı alan ve idrar kültürlerinde *E.coli* ($\geq 10^5$ cfu/ml) üreyen hastalar çalışmaya alınmıştır. Son bir ay içinde hastanede yatan hastalar ile birden fazla bakteri üreyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Steril koşullarda alınan orta akım idrar örnekleri % 5 koyun kanlı agar ve Eosin Metilen Blue (EMB) agara kantitatif yöntemle ekilmiştir. 37°C'de 24 saatlik enkübasyon sonrasında 10^5 cfu/ml ve üzerinde üreme saptanan bakteriler klasik yöntemle tanımlanmıştır. *E.coli* ATCC 35218 kontrol suşu olarak kullanılmıştır.

İzole edilen *E.coli* suşlarının amoksisilin-klavulanik asit, sefuroksim, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), amikasin, gentamisin, siprofloksasin, levofloksasin ve fosfomisine (Oxoid Ltd., Basingstoke, Hampshire, İngiltere) duyarlılıkları Mueller-Hinton agarda (Oxoid, Unipath Ltd., Basingstoke, Hampshire, İngiltere), NCCLS kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır⁽¹²⁾.

BULGULAR

Çalışmamızda 72 *E.coli* suşunda en yüksek direnç % 43 oranıyla TMP-SMX'e karşı saptanmıştır. Bunu sırasıyla siprofloksasin (% 39), levofloksasin (% 38), amoksisilin-klavulanik asit (% 11), gentamisin (% 10), sefuroksim (% 8) ve amikasin (% 7) dirençleri izlemiştir. Fosfomisine direnç saptanmamıştır. İzole edilen suşların çalışılan antibiyotiklere duyarlılıkları tablo 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında tedavi başarısızlıkları son yıllarda gündemde olan bir konudur.

Hastane kökenli infeksiyonlarda direnç paternleri ve oranları daha net bir şekilde bildirilmekle birlikte, toplum kökenli infeksiyonlarda bu direncin yaygınlığını saptamak her zaman kolay olmamaktadır⁽⁴⁾. Bu durumda önerilen yaklaşım, belli aralıklarla toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan etkenlerin yaygın olarak kullanılan antibakteriyellere duyarlılıklarının araştırılmasıdır.

Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde trimetoprim-sulfametoksazol halen yaygın olarak kullanılan bir antibiyotiktir⁽⁶⁾. Ülkemizde toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından saptanan *E.coli* suşlarında TMP-SMX direnci % 23-67.5 gibi birbirinden oldukça farklı oranlarda bildirilmektedir^(1,3) Çalışmamızda en yüksek direnç oranı TMP-SMX'e karşı saptanmıştır. Bu yüksek direnç oranları göz önüne alınacak olursa bölgemizde toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarının ampirik tedavisinde TMP-SMX tercih edilmemelidir.

Kinolonlar, üropatojenlerin çoğuna etkili olup, yüksek oranda bakteriyolojik ve klinik iyileşme sağladığından üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilecek ilaçlar arasındadır⁽¹⁶⁾. Kinolonların yaygın kullanımı nedeniyle hastane kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında olduğu gibi toplum kaynaklı *E.coli* suşlarında da kinolon direncinde artış olduğu bildirilmektedir⁽⁵⁾. Ülkemizde bildirilen kinolon direnci % 20 oranına ulaşmaktadır⁽¹⁾. Baykan ve ark.⁽¹⁾ toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarında direnç oranlarını 11 yıl ara ile değerlendirmişler ve kinolon direncini 1990 ve 2001 yıllarında sırasıyla % 2 ve % 20 olarak bildirmişlerdir. Ulusoy ve ark.⁽¹⁹⁾ 1995 yılında bölgemizde 820 üropatojen *E.coli* suşunda siprofloksasin direncini % 5 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ise siprofloksasin direnci % 39'dur. Yıllar içindeki artan direnç oranları, bölgemizde kinolon direncinin önemli bir problem olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda dikkat çekici bir nokta da hem siprofloksasin hem de levofloksasine karşı direnç oranlarının oldukça yüksek bulunmasıdır. Özellikle son yıllarda üriner sistem infeksiyonlarında kullanıma giren levofloksasine karşı direnç oranlarının yüksek olmasının, kinolonlar arasında çapraz dirençten kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Tablo 1: *E.coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları.

Antibiyotikler	Duyarlılık zon çapları (mm)	Duyarlı		Orta düzey duyarlı		Dirençli	
		n	%	n	%	n	%
Amoksisilin-klavulanik asit (10 µg)	13-18	57	79	7	10	8	11
Sefuroksim (30 µg)	14-18	58	81	8	11	6	8
TMP-SMX (25 µg)	10-16	41	57	0		31	43
Amikasin (30 µg)	14-17	67	93	0		5	7
Gentamisin (10 µg)	12-15	65	90	0		7	10
Siprofloksasin (5 µg)	15-21	44	61	0		28	39
Levofloksasin (5 µg)	13-17	45	63	0		27	38
Fosfomisin (200 µg)	12-16	72	100	0		0	

Son yıllarda ampisiline karşı saptanan yüksek direnç oranları üriner sistem infeksiyonlarında bu ajanın kullanım alanını oldukça sınırlamıştır. Bu direnç, beta-laktamaz inhibitörleri ile aşılmaya çalışılabilir. Ancak ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda beta-laktamaz inhibitörleri ile kombine aminopenisilinlere karşı bildirilen direnç oranları da yüksek bulunmuştur. Otağ ve ark.⁽¹³⁾ idrar örneklerinden izole ettikleri 300 *E.coli* suşunda % 30.3 oranında amoksisilin-klavulanik asit direnci saptamışlardır. Bölgemizde yapılan bir çalışmada, üropatojen *E.coli* suşlarında ampisilin-sulbaktam ve amoksisilin-klavulanik asit duyarlılıkları karşılaştırılmış ve ampisilin-sulbaktam direnci % 30.84, amoksisilin-klavulanik asit direnci ise % 13.69 olarak tesbit edilmiştir⁽¹⁴⁾. Çalışmamızda saptanan amoksisilin-klavulanik asit direnci % 11'dir. Bölgemizde saptanan bu direnç oranı, ülkemizde yapılan diğer çalışmalara göre düşük bulunmuştur. Bu nedenle amoksisilin-klavulanik asidin toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarının ampirik tedavisinde önemli bir seçenek olabileceği düşünülmüştür.

Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında aminoglikozid direnci düşüktür. Samastı ve ark.⁽¹⁵⁾ toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarında gentamisin ve amikasin % 1 oranında direnç tesbit etmişlerdir. 1999 yılında İbn-i Sina Hastanesinde 547 üropatojen *E.coli* suşunda gentamisin direnci % 8 iken amikasin karşı direnç saptanmamıştır⁽²⁰⁾. Erdem ve ark.⁽⁴⁾ toplum kaynaklı 289 üropatojenik *E.coli* suşunda gentamisin direncini % 6.9, amikasin direncini ise % 3.9 olarak bildirmişler ve bölgelerinde ampirik tedavide gentamisinin tercih edilebileceğini belirtmişlerdir. Aminoglikozidler günde tek doz uygulanabilme kolaylığı da göz önüne alınacak olursa bölgemizde ampirik tedavide alternatif olabilirler. Ancak, oral kullanımlarının olmayışı bu antibiyotiklerin en önemli dezavantajlarıdır.

Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında yüksek direnç oranları yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir. Üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde, ülkemizde yeni kullanıma giren fosfomisin, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek etkili olan bir ajandır. Fosfonik asit türevi olan fosfomisin oral alımı takiben hızla metabolize olur ve idrarla değişmeden atılır. Fosfomisin tek doz kullanım avantajı, düşük direnç oranları nedeniyle komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilecek seçeneklerdendir⁽¹¹⁾. Çalışmamızda fosfomisine direnç saptanmamıştır. Lecomte ve Allaert⁽⁹⁾'ın 1985-1995 yılları arasında 15 randomize çalışmayı kapsayan metaanalizinde, tek doz fosfomisin ile 3-7 günlük norfloksasin, ko-trimoksazol, sefalekssin ve nitrofurantoin etkinliği karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 7 gün sonunda mikrobiyolojik etkinlik açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Ancak 3-6 hafta sonra idrar kültürleri tekrar değerlendirildiğinde fosfomisinin diğer

gruplara göre daha yüksek mikrobiyolojik kür sağladığı bulunmuş ve bu ajanın komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarında kullanılabileceği belirtilmiştir. Kahlmeter^(7,8) 16 Avrupa ülkesi ve Kanada'yı kapsayan ECO.SENS projesinde komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarında fosfomisin direncini 2000 yılında % 0.4, 2003 yılında ise % 0.7 olarak tesbit etmiştir. Son yıllarda *E.coli* suşlarında TMX-SMZ ve kinolonlara karşı direncin artması sonucu fosfomisinin, özellikle direnç oranının düşüklüğü ve kullanım kolaylığı nedeniyle, komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarının ampirik tedavisinde tercih edilmesi önerilmektedir^(10,17). Ülkemizde toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarına neden olan *E.coli* suşlarının fosfomisine duyarlılıklarına ait bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma daha sonra yapılacak çalışmalara ışık tutabilecektir. Fosfomisinin toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında iyi bir alternatif olabileceği düşünülmekle birlikte bu konuda yapılacak başka çalışmalara gereksim olduğu da açıkça görülmektedir.

Çalışmamızda bölgemizde toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarında yaygın kullanılan antibakteriyellere karşı direnç oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır. Bu nedenle özellikle ampirik tedavide bu durumun mutlaka göz önünde bulundurulması, alternatif tedavi seçeneklerinin göz ardı edilmemesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Baykan M, Kaya M, Arslan U ve ark: İdrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarının antimikrobiyallere duyarlılıklarının değerlendirilmesi, İnönü Üniv Tıp Fak Derg 2001;8:15-7.
2. Chomarat M: Resistance of bacteria in urinary tract infections, Int J Antimicrob Agents 2000;16:483.
3. Demirci M, Cicioğlu Ardoğan B, Arda M: Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen Gram-negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılığı, ANKEM Derg 2000;14:576-9.
4. Erdem H, Avcı A, Pahsa A: Toplum kaynaklı üropatojen *Escherichia coli* suşlarında antibakteriyel direnç, ANKEM Derg 2004;18:40-4.
5. Goettsch W, van Pelt W, Nagelkerke N et al: Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands, J Antimicrob Chemother 2000;46:223-8.
6. İlhan F, Palabıyıkoglu İ, Bengisun S: *Escherichia coli* suşlarında direnç profillerinin değerlendirilmesi, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2001;31:33-5.
7. Kahlmeter G: The ECO.SENS Project: A prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens-interim report, J Antimicrob Chemother 2000;46(Suppl 1):15-22; discussion 63-5.
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.

9. Lecomte F, Allaert FA: The single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril™): An analysis of 15 controlled trials on 2048 patients, *Med Malad Infect* 1996;26 (3):338-43.
10. Lobel B: Short term therapy for uncomplicated urinary tract infection today. Clinical outcome upholds the theories, *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 2):85-7.
11. Marchese A, Bozzolasco M, Gualco L, Debbia EA, Schito GC, Schito AM: Effect of fosfomycin alone and in combination with N-acetylcysteine on *E. coli* biofilms, *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 2):95-100.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Zone Diameter Interpretive Standards and Equivalent Minimum Inhibitory Concentration (MIC) Breakpoints for *S.pneumoniae*, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility, 9.Informational Supplement, Table 2G, NCCLS, Wayne (2002).
13. Otağ F, Yıldız Ç, Delialioğlu N: İdrardan soyutlanan *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2003;17:384-7.
14. Özenci M, Kırdar S, Yüce A, Yuluğ N: Üriner sistem infeksiyonlarında izole edilen *Escherichia coli* suşlarının sulbaktam-ampisilin ile klavulanik asit-amoksisilin duyarlılıklarının karşılaştırılması, *İnfeksiyon Derg* 1999;13:71-3.
15. Samastı M, Köksal F, Er E ve ark: Toplumdan kazanılmış idrar yolu infeksiyonu etkenlerinin antimikrobiyal maddelere duyarlılıkları, *Klinik Derg* 1997;9:145-6.
16. Schaeffer AJ: The expanding role of fluoroquinolones, *Am J Med* 2002;113:45-54.
17. Schito GC: Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 2):79-83.
18. Tekerekoğlu M, Durmaz B, Sönmez E, Köroğlu M, Şahin K: Üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı in vitro direnç durumu, *İnfeksiyon Derg* 1998;12:375-9.
19. Ulusoy S, Özkan F, Tünger A ve ark: İdrar yolu infeksiyonlarından soyutlanan bakteriler ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi, 2 Antimikrobik Kemoterapi Günleri:Klinik-laboratuvar uygulamaları ve yenilikler, Program ve Özet Kitabı s.60, Türk Mikrobiyol Cem, İstanbul (1995).
20. Willke A: Aminoglikozitler, "Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (editörler): Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler" kitabında s.313-24, Bilimsel Tıp Yayınevi , Ankara (2003).