

# TOPLUM KAYNAKLI İDRAR YOLU İNFEKSİYONU ETKENİ OLAN ESCHERICHIA COLI İZOLATLARININ FOSFOMİSİN İLE İDRAR YOLU İNFEKSİYONLARINDA SIK KULLANILAN ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI

C. Elif ÖZTÜRK, A. Demet KAYA, Şahika GÖÇMEN, Emel ARSLAN

Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konuralp, DÜZCE

## ÖZET

İdrar yolu infeksiyonlarının en sık etkeni olan *Escherichia coli*, son yıllarda oral antibiyotikler için görülen yüksek direnç nedeni ile tedavi sorunlarına neden olmaktadır. Bu çalışmada, hastanemizde toplum kökenli idrar yolu infeksiyonu etkeni olarak izole edilen *E.coli* kökenlerinde antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır. Laboratuvarımıza Mart-Kasım 2007 arasında çeşitli polikliniklerden gönderilen idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* kökenlerinin bu infeksiyonlarda sık kullanılan bazı antibiyotikler ile fosfomisine duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

Kökenlerin % 53'ü ampisiline, % 41'i amoksisilin-klavulanata, % 14'ü seftriaksona ve sefepime, % 6'sı sefoperazon-sulbaktama, % 21'i gentamisine, % 29'u siprofloksasine, % 36'sı trimetoprim-sulfametoksazole, birer köken imipenem ve amikazine dirençli bulunurken fosfomisine dirençli kökene rastlanmamıştır. Toplum kaynaklı kökenlerde fosfomisin dışında oral kullanılan antibiyotiklere yüksek oranlarda direnç dikkati çekmiştir. Oral yoldan tek doz kullanılabilen, gebelerde kullanımı güvenli olan ve üriner infeksiyonlarda en sık etken olan *E.coli* kökenlerine çalışmamızda direnç saptanmayan fosfomisinin idrar yolu infeksiyonlarının ampirik tedavisinde iyi bir seçenek olduğu kanısına varılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** *Escherichia coli*, fosfomisin, üriner infeksiyon

## SUMMARY

### The Susceptibility of *Escherichia coli* Isolates from Community-acquired Urinary Infections to Fosfomycin and other Antibiotics Frequently Used in Urinary Infections

*Escherichia coli* is the most frequent cause of community-acquired urinary infections and its high resistance rates to many oral antibiotics cause treatment failures. In this study susceptibilities of such strains isolated in the period of March-November 2007 to fosfomycin and to frequently used antibiotics was determined by Kirby-Bauer disk diffusion method.

No resistance was found to fosfomycin while 53 % of the strains were resistant to ampicillin, 41 % to amoxicillin-clavulanic acid, 14 % to ceftriaxone and cefepime, 6 % to cefoperazone-sulbactam, 21 % to gentamicin, 29 % to ciprofloxacin, 36 % to co-trimoxazole and 1 strain to each of imipenem and amikacin. The high rates of resistance for oral antibiotics were found striking. Fosfomycin, which can be used orally as one dose and be safely used in pregnant, can be regarded as a choice of drug in the empirical treatment of urinary infections.

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

## GİRİŞ

İdrar yolu infeksiyonları, poliklinikten başvuran ve hastanede yatan hastalarda sıkça

karşımıza çıkan bir infeksiyondur. Bu infeksiyonlarda en sık rastlanan etken *Escherichia coli*'dir<sup>(4,6)</sup>. Birçok hastaya kültür antibiyogram yapılmadan antibiyotik başlanması, uzun süren

**Yazışma adresi:** C. Elif Öztürk. Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konuralp, DÜZCE

Tel.: (0380) 541 41 22; (0532) 445 20 78

e-posta: elifozturk1968@yahoo.com

Alındığı tarih 21.04.2008, revizyon kabulü: 29.05.2008

tedavilerin hasta uyumunu azaltması, gereksiz antibiyotik kullanımı, son yıllarda yaygın kullanılan antibiyotiklere karşı direnç problemini ortaya çıkarmıştır<sup>(5,6)</sup>. Bu durum kullanımı kolay, direnç oranı az antibiyotiklere gereksinim duyulmasına neden olmuştur. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, fosfomisin hem etkinliği hem de farmakokinetik özelliklerinden dolayı iyi bir seçenek olarak öne çıkarmaktadır<sup>(8,11)</sup>.

Fosfomisin, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek etkili olan bakterisidal bir üriner antiseptiktir. Etkisini, bakteri hücre duvar sentezinin ilk basamağında rol alan sitoplazmik bir enzim olan piruvil transferazı inhibe ederek ve bakterinin üriner sistem epiteline tutunmasını önleyerek yapmaktadır. Oral alımından sonra hızla metabolize olarak idrarda değişmeden yüksek konsantrasyonda atılır<sup>(9,10)</sup>. Fosfomisin son yıllarda önem kazanmasında diğer bir neden de gebelikte kullanılabilir bir antibiyotik olmasıdır. Gebelik döneminde kullanılabilir antibiyotikler içinde Kategori-B'de yer alır. Plasentadan geçer fakat yapılan hayvan deneylerinde anne ve bebekte toksik etki görülmemiştir. Gebe kadında bakteriüri tedavisi için uygun olduğu bildirilmektedir<sup>(8)</sup>.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Laboratuvarımıza Mart-Kasım 2007 tarihleri arasında polikliniklerden gönderilen steril orta akım idrar örnekleri % 5 koyun kanlı agar ve eozin-metilen mavili agara ekilerek 24 saat 37°C'de inkübe edilmiş, tek tip bakteri üreyen ve koloni sayısı  $\geq 10^4$  cfu/ml olan kültürler değerlendirilmiştir. Bakterilerin tiplendirilmesinde API 20 E (bioMérieux, Fransa) sistemi kullanılmıştır. İdrar örneklerinden üretilen 174 *E.coli* kökeninin antibiyotik duyarlılıkları McFarland 0.5 bulanıklıkta hazırlanan bakteri suspansiyonları ile Mueller-Hinton agarda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle saptanmıştır. Bu deneylerde toplum kaynaklı idrar yolu infeksiyonlarında kullanılan antibiyotikler yanında, fosfomisin etkinliğini belirleyebilmek amacıyla, hastanelerde ve komplike infeksiyonlarda kullanılan antibiyotikler de denenmiştir. Kullanılan antibi-

yotikler ve disklerdeki (Bionalyse, Türkiye) antibiyotik miktarları tabloda gösterilmiştir. Sonuçlar, fosfomisin için <12 mm zon çapı direnç, >16 mm zon çapı duyarlılık olarak alınan "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI, 2006) ölçütlerine göre değerlendirilmiştir<sup>(3)</sup>. Çalışmada elde edilen veriler SPSS 13.0 programında Ki Kare, One Way Anova, Student T test ve Pair T test kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

*E.coli* üretilen 174 idrar örneğinden 127 (% 73)'si kadın, 47 (% 27)'si erkek hastalara aitti. Bu idrar örneklerinin 50 (% 29)'si acil, 38 (% 22)'i üroloji, 31 (% 18)'i çocuk, 19 (% 11)'u dahiliye, 17 (% 10)'si kadın hastalıkları ve doğum, 19 (% 11)'u diğer (ortopedi, infeksiyon hastalıkları, genel cerrahi, nöroşirurji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, nöroloji, kardiyoloji, dermatoloji) polikliniklerden gönderilmiş, yaşları 1-89 (ortalama: 40.27±26.73) arasında olan hastalara aittir.

Antibiyotik duyarlılık deneyi sonuçları tabloda gösterilmiştir. Bütün kökenlerin duyarlı bulunduğu fosfomisini etki sırasında birer dirençli kökenle imipenem ve amikasin izlemiştir. Fosfomisin, imipenem ve amikasinin diğer antibiyotiklerden daha etkin olması istatistik olarak da anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Etkinlik sıralamasında bu 3 antibiyotigi diğerlerinden anlamlı derecede daha etkili bulunan sefoperazon-sulbaktam ( $p<0.01$ ), onu da kalanlardan anlamlı derecede daha etkili bulunan sefepim ve seftriakson ( $p<0.01$ ) izlemiştir. Toplumda kullanılabilir antibiyotikler etkinlik sıralamasında sonlarda yer almış, ampisilin en az etkili antibiyotik olarak bulunmuştur. Yapılan Pair T test ile tüm antibiyotikler tek tek diğerleri ile karşılaştırılmıştır. Bu inceleme sonucunda sadece siprofloksasin ile trimetoprim-sulfametoksazol ve seftriakson ile gentamisin arasında fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Bu antibiyotik karşılaştırmaları dışında kalan tüm antibiyotikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p<0.01$ ) (Tablo).

**Tablo:** 174 *E.coli* kökeninde antibiyotiklere duyarlılık [n (%)].

Antibiyotik (disk içeriği)	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Ampisilin (10 µg)	81 (47)	0	93 (53)
Amoksisilin-klavulanik asit (20/10 µg)	95 (55)	8 (5)	71 (41)
Seftriakson (30 µg)	147 (84)	2 (1.1)	25 (14)
Sefepim (30 µg)	148 (85)	2 (1.1)	24 (14)
Sefoperazon-sulbaktam (75/30 µg)	159 (91)	5 (3)	10 (6)
İmipenem (10 µg)	173 (99)	0	1 (0.6)
Amikasin (30 µg)	172 (99)	1 (0.6)	1 (0.6)
Gentamisin (10 µg)	107 (62)	31 (18)	36 (21)
Siprofloksasin (5 µg)	124 (71)	0	50 (29)
Trimetoprim-sulfametoksazol (1.25/23.75 µg)	112 (64)	0	62 (36)
Fosfomisin (200 µg)	174 (100)	0	0

Kökenlerin antibiyotiklere direnç oranları hastaların cinsiyet ve yaşına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

İdrar yolu infeksiyonları sık karşılaşılan hastalıklardan olup komplike olmayan idrar yolu infeksiyonları kadınlarda daha sık görülmektedir. Toplum kökenli idrar yolu infeksiyonlarının en sık etkeni *E.coli*'dir. Son yıllarda sık kullanılan antibiyotiklere gelişen direnç önemli boyutlara ulaşmış ve etkili antibiyotik arayışlarına yol açmıştır. Ayrıca gebelerdeki idrar yolu infeksiyonları, kullanılacak antibiyotiklerin sınırlı olmasından dolayı, daha büyük bir problem olmaktadır. Yapılan çalışmalarda idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklerden amoksisilin-klavulanik asit, TMP-SMX ve kinolonlara karşı direncin giderek arttığı bildirilmektedir. Komplike olmayan idrar yolu infeksiyonlarında ayaktan tedavi yapılmaktadır. Bu hastaların tedavisinde oral kullanılacak antibiyotikler tercih edilmektedir. Ancak son yıllarda toplum kökenli idrar yolu infeksiyonlarında da bu antibiyotiklere yüksek oranlarda direnç bildirilmektedir<sup>(1,2,12,13)</sup>. Oral yoldan kullanılacak antibiyotiklere gelişen yüksek direnç nedeniyle çoğu hastada antibiyotik seçiminde problem yaşanmaktadır. Aykut Arca ve Karabiber<sup>(2)</sup> üriner kaynaklı *E.coli* kökenlerinde ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit, TMP-SMX, siprofloksasin ve fosfomisine sı-

rasıyla % 69, % 28, % 51, % 45, % 0.8 oranlarında direnç saptamışlardır.

Taşbakan ve ark.<sup>(12)</sup> toplum kökenli üriner infeksiyonlarda TMP-SMX'e, siprofloksasine, amoksisilin-klavulanik asite sırasıyla % 43, % 39, % 11 oranlarında direnç saptamışlarken fosfomisine direnç bulmadıklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ve daha önceki araştırmalarda görüldüğü gibi oral ve tek doz kullanılabilen bir antiseptik olan fosfomisine *E.coli*'de direnç çok düşük oranlardadır ya da bulunmamaktadır<sup>(1,2,11)</sup>.

Daha önce yapılan araştırmalardan<sup>(5)</sup> farklı olarak bu çalışmada erkek hastalardan gelen idrar örnekleri de çalışmaya alınmış, komplike idrar yolu infeksiyonu olarak kabul edilen erkek hasta grubu dahil edildiğinde bile fosfomisine hiç direnç saptanmaması dikkat çekmiştir. Buna ek olarak çalışmamızda üroloji ve dahiliye polikliniklerinden gelen örneklerde oral yoldan sık kullanılan antibiyotikler olan TMP-SMX'e ve kinolonlara yüksek oranlarda direnç saptanmıştır. Bu direnç oranları bu iki poliklinikte diğer tüm polikliniklere göre daha yüksektir. Yapılan diğer çalışmalarda da *E.coli* kökenlerinde bu antibiyotiklere çok yüksek direnç oranları bildirilmiştir. Bu antibiyotiklerin hastanemizde empirik olarak kullanılmaması gerektiği kanısına varılmıştır. Gobernado ve ark.<sup>(5)</sup> da *E.coli*'de ampisiline % 52.1, TMP-SMX'e % 26 ve kinolonlara % 18 oranlarında direnç saptamışlarken fosfomisin direncini % 3'den düşük oranlarda saptamışlardır. Literatür bilgileri ve bulduğumuz sonuçlara göre; toplum kaynaklı üriner infeksiyonlarda oral yoldan sık kullanılan antibiyotik-

lere yüksek oranlarda direnç saptanmakta ve fosfomisin duyarlılığı ile ampirik tedavide iyi bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Ancak yine de endikasyon iyi seçilmeli, gereksiz kullanımdan kaçınılmalıdır.

### 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. Aykut Arca E, Karabiber N: Üriner sistem Escherichia coli izolatlarının fosfomisin trometamol ve çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının karşılaştırılması, Mikrobiyol Bült 2007;41(1):115-9.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (Çeviri editörü Deniz Gür): Antimikrobik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları, Onaltıncı bilgi eki M100-S16, CLSI, Wayne, Pa (2006).
4. Çalangu S: Hastane dışı üriner infeksiyonlar, İnfeksiyon Derg 1990;4(4):735-43.
5. Gobernado M, Valdés L, Alós JL, García-Rey C, Dal-Ré R, García-de-Lomas J and Spanish Surveillance Group for Urinary Pathogens: Antimicrobial susceptibility of clinical Escherichia coli isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain, Rev Esp Quimioter 2007;20(1):68-76.
6. Grüneberg RN: Changes in urinary pathogens and their antibiotic sensitivities 1971-1992, J Antimicrob Chemother 1994;33 (Suppl A):1-8.
7. Köksal İ: Antimikrobiyal tedavi prensipleri ve antimikrobiklerin üriner konsantrasyonu, "Arman D, Leblebicioğlu H (eds): Üriner Sistem İnfeksiyonlarının Tedavisi" kitabında s. 21-31, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2003).
8. Krcmery S, Hromec J, Demesova D: Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy, Int J Antimicrob Agents 2001;17(4):279-82.
9. O'Donnell JA, Gelone SP, Abrutyn E: Selecting drug regimens for urinary tract infections, Infect Med 2002;19(11):14-22.
10. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM: Fosfomycin trometamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections, Drug 1997;53(4):637-56.
11. Stein G, Pharm D: Fosfomycin trometamine single-dose treatment of acute cystitis, Int J Fertil 1999;44(2):104-9.
12. Taşbakan MI, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S: Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan Escherichia coli suşlarına fosfomisinin in-vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması, ANKEM Derg 2004;18(4):216-9.
13. Yengkokpam C, Ingudam D, Yengkokpam IS, Jha BK: Antibiotic susceptibility pattern of urinary isolates in Imphal (Manipur), India, Nepal Med Coll J 2007;9(3):170-2.