

ÜRİNER SİSTEMDEN İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI*, *KLEBSIELLA* VE ENTEROKOK CİNSİ BAKTERİLERDE FOSFOMİSİN DUYARLILIĞININ ARAŞTIRILMASI*

Günay GÖKER, Iğın KAYA, Derya AYDIN, Nezahat GÜRLER

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Escherichia coli, *Klebsiella* ve enterokok cinsi bakteriler üriner sistem infeksiyonlarının önde gelen etkenlerindedir. Bu çalışmada Ağustos 2006–Ocak 2007 tarihleri arasında idrar örneklerinden infeksiyon etkeni olarak izole edilen 100 *E.coli*, 100 *Klebsiella* ve 100 enterokok cinsi bakteri incelemeye alınmış ve fosfomisin trometamol ile nitrofurantoin, ampicilin, norfloksasin, ampicilin-sulbaktam, kotrimoksazole karşı duyarlılıkları karşılaştırılmıştır. Bir *Klebsiella pneumoniae* suşu dışında fosfomisin trometamol incelenen tüm bakterilere etkili bulunmuştur. İkinci etkili antimikrobik olarak nitrofurantoin saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: fosfomisin, üriner sistem infeksiyonu

SUMMARY

Investigation of *Escherichia coli*, *Klebsiella* and *Enterococcus* spp. Susceptibilities to Fosfomycine Tromethamole in Urinary Tract Infections

Escherichia coli, *Klebsiella* and *Enterococcus* spp. are frequently isolated as urinary tract pathogens. In this study 100 *E.coli*, 100 *Klebsiella* and 100 *Enterococcus* spp. strains isolated from urine samples as pathogens between August 2006 and January 2007 were studied and susceptibilities to fosfomycin tromethamole, nitrofurantoin, ampicillin, norfloxacin, ampicillin-sulbactam and trimethoprim-sulphamethoxazole were compared. Fosfomycin tromethamole was found to be effective to all bacteria except one *Klebsiella pneumoniae* isolate. Nitrofurantoin was found to be the second most effective antimicrobial.

Keywords: fosfomycin, urinary tract infections

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) özellikle kadınlarda en sık görülen bakteriyel infeksiyonlardandır. ÜSİ'nin tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklere zaman içinde direnç gelişmektedir⁽¹⁶⁾. Artan antibiyotik direnci ampirik tedavide başarı olasılığını önemli ölçüde etkilemektedir. Gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi için antibiyotik duyarlılıklarının saptanması önemlidir. Komplikasyonsuz ÜSİ'nde en sık izole edilen mikroorganizma *Escherichia coli*'dir. Diğer sorumlu mikroorganizmalar *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* cinsleri gibi *Enterobac-*

teriaceae üyeleri ve *Staphylococcus*, *Pseudomonas* cinslerinden bakterilerdir. Çalışmalar enterokok cinsi bakterilerin de ÜSİ'de etkin patojenler olduğunu göstermektedir⁽¹⁶⁾.

Fosfomisin trometamol fosfonik asit grubundan bir antibiyotiktir⁽⁶⁾. Hücre duvarında bulunan peptidoglikan tabakasının biyosentezini inhibe ederek bakterisidal aktivite gösterir ve geniş antimikrobiyal etkiye sahiptir^(2,9,13). Fosfomisin trometamolün tedavide tek doz olarak kullanımı, toksik etki yapmaması, farmakokinetik açıdan avantajları, tolerabilitesinin yüksek olması, antiadheziv özelliği ile ürolojik girişimlerde de profilaktik olarak kullanılabilmesi pek

Yazışma adresi: Iğın Kaya, İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
Tel.: (0212) 414 20 00, GSM: (0535) 310 03 98
e-posta:ilginkaya@yahoo.com

Alındığı tarih: 25.09.2007, revizyon kabulü: 08.11.2007

*22.ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.59 (29 Nisan-03 Mayıs 2007, Antalya)

çok Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin eradikasyonunda iyi bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir^(10,11,15). Bu çalışmada idrar örneklerinden infeksiyon etkeni olarak izole edilen *E.coli*, *Klebsiella* ve enterokok cinsi bakterilerin fosfomisine ve ÜSİ'nde sık olarak kullanılan bazı antimikrobiklere karşı duyarlılıklarının araştırılması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ağustos 2006-Ocak 2007 tarihleri arasında Fakültemizin çeşitli servislerinde yatan hastaların ve uzun süredir antibiyotik kullandıkları bilinen Nefroloji poliklinik takip hastalarının idrar örneklerinden izole edilen suşlar değerlendirilmiştir. Uygun şekilde alınmış orta akım idrar örneklerinden kantitatif inceleme için ölçülü öze kullanılarak TSA ve CLED veya CHROMA-GAR Orientation besiyerlerine ekimler yapılmıştır. Anlamlı sayıda ($\geq 10^5$ /ml) bulunan bakteriler klasik yöntemlerle identifiye edilmiştir. Antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle CLSI kriterlerine göre belirlenmiştir⁽⁷⁾. CLSI, fosfomisin trometamol disk difüzyon duyarlılık kriterlerini *E.coli* ve enterokok cinsi bakteriler için (200/50 µg fosfomisin glikoz-6-fosfat diski, zon çapı ≥ 16 mm-duyarlı, 13-15 mm orta duyarlı, ≤ 12 mm dirençli) belirlemiştir. Çalışmamızda *Klebsiella* cinsi bakteriler için de aynı kriterler kullanılmıştır.

BULGULAR

Üçyüz suş incelenmiştir (100 *E.coli*, 100 *Klebsiella* ve 100 enterokok cinsi). Fosfomisin trometamole ve idrar yolları infeksiyonlarında sık kullanılan diğer bazı antibiyotiklere duyarlılık ve GSBL üretim sonuçları tabloda belirtilmiştir. İncelenen *E.coli* suşlarında GSBL oranı çift disk sinerji yöntemi ile % 21, *Klebsiella* cinsi bakterilerde ise % 39 olarak saptanmıştır. Kotrimoksazole direnç *E.coli*'de % 63, *Klebsiella* cinsinde % 62 oranlarında saptanmıştır. Beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlardan ampisilin-

Tablo 1: *E.coli*, *Klebsiella* ve enterokok cinsi bakterilerde duyarlılık oranları (%).

Antibiyotik	<i>E.coli</i> (n:100)	<i>Klebsiella</i> spp. (n:100)	Enterococcus spp. (n:100)
Fosfomisin	100	99	100
Nitrofurantoin	97	90	98
Ampisilin	29	-	87
Norfloksasin	67	94	86
Ampisilin-sulbaktam	52	54	-
Kotrimoksazol	37	38	-
GSBL	21	39	-

* Denenmemiştir.

sulbaktama duyarlılık % 60'ın altında bulunmuştur. Kinolon ve aminoglikozidler *Klebsiella* cinsi bakterilerde iyi bir seçenek olarak görünürken *E.coli*'de direnç daha yüksek orandadır. İncelenen 300 bakteriden sadece 1 *Klebsiella pneumoniae* suşu fosfomisin trometamole dirençli bulunmuştur.

İncelenen 100 enterokok cinsi bakteride vankomisin direnci % 2 olarak saptanmıştır. Kinolonlar *Klebsiella* ve enterokok cinsi bakterilerde iyi birer seçenek olarak görünürken *E.coli*'de direnç oranı % 33 gibi yüksek bir değere ulaşmıştır. Nitrofurantoin direnci üç cinste de % 10'u aşmamış, *E.coli* suşlarının % 21'i, *Klebsiella* suşlarının % 39'u GSBL oluşturmuştur.

TARTIŞMA

Komplikasyonsuz üriner sistem infeksiyonlarının ampirik tedavisinde kotrimoksazol, kinolonlar ve beta-laktamlar en sık seçilen antimikrobiyal ajanlardır. Ancak son yıllarda bu antimikrobiyallere karşı direncin artması ÜSİ'nde uygulanan ampirik tedavinin yeniden gözden geçirilmesini zorunlu kılmıştır⁽¹⁵⁾. Direnç gelişiminin önlenmesi açısından kısıtlı antibiyotik kullanımı uygulanmalıdır.

Garcia-Rodriguez ve ark.⁽¹²⁾'nin 1997 yılında yaptıkları çalışmada *Klebsiella* cinsi bakterilerde fosfomisin trometamole duyarlılık oranı % 96.3 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda bu oran % 99 olarak belirlenmiştir. GSBL oluşturan *E.coli* ve *Klebsiella* cinsi bakterilerde, fosfomisin trometamolün üç farklı duyarlılık prosedürü-

nün karşılaştırıldığı çalışmada da çalışmamızdakine yakın duyarlılık oranları saptanmıştır⁽⁸⁾.

Karşılaştırmalı çalışmalarda tek doz fosfomisin trometamol ile 7-10 günlük norfloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol ve nitrofurantoin etkinliği araştırılmış, tedavi sonucunda mikrobiyolojik etkinlik açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak 3-6 hafta sonra tekrar elde edilen idrar kültürlerinde fosfomisin trometamolün diğer gruplara göre daha yüksek mikrobiyolojik kür sağladığı bulunmuş, bu ajanın komplike olmayan ÜSİ'lerinde kullanılabilceği belirtilmiştir^(3,18).

Her üç grup bakteride fosfomisinden sonra en yüksek etkinlik gösteren nitrofurantoin en az bir hafta süren bölünmüş dozlar halinde uygulanmaktadır, yan etkileri daha fazladır ve renal yetmezlik ile hamilelikte kontrendikedir.

Kanada ve 16 Avrupa ülkesini kapsayan ECO-SENS projesinde komplike olmayan ÜSİ'nden izole edilen *E.coli* suşlarında fosfomisin trometamol direnci 2000 yılında % 0.4, 2003 yılında ise % 0.7 olarak tesbit edilmiştir⁽¹⁴⁾.

Ülkemizde yayınlanan araştırmalarda Arslan ve ark.⁽⁴⁾'nın 611 Gram negatif bakteriyiyle yaptıkları çalışmada komplike olan ve olmayan üriner sistem infeksiyonlarından en sık izole edilen bakteri *E.coli* olmuştur. Pullukçu ve ark.⁽¹⁷⁾ ÜSİ olan hastalardan izole edilen 72 *E.coli* suşunda fosfomisin trometamole direnç saptamamışlardır. Afşar ve ark.⁽¹⁾'nin 2005 yılında *Klebsiella* cinsi bakterilerle yaptıkları çalışmada fosfomisin duyarlılığı % 98.7 olarak bulunmuştur. Aykut ve Karabiber⁽⁵⁾ üriner sistem *E.coli* izolatlarında fosfomisin trometamol ile bazı antibiyotikleri karşılaştırdıkları çalışmada yine etkili antibiyotiğin fosfomisin trometamol olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Sonuçlarımız fosfomisinin diğer çalışmalarla uyumlu olarak, komplike olmayan ÜSİ hastalarında, *E.coli*, *Klebsiella* ve enterokok cinsi bakteriler için diğer antibiyotiklere iyi bir alternatif olduğunu göstermektedir.

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. Allerberger F, Klare I: In vitro activity of fosfomycin against vancomycin-resistant enterococci, J Antimicrob Chemother 1999;43(2):211-7.
3. Arredondo Garcia JL, Figueroa-Damian R, Rosas A et al: Comparison of short-term treatment regimen of ciprofloxacin versus long-term treatment regimens of trimethoprim/sulfamethoxazole or norfloxacin for uncomplicated lower urinary tract infections: a randomized, multicentre, open-label, prospective study, J Antimicrob Chemother 2004;54(4):840-3.
4. Arslan H, Kurt Azap Ö, Ergönül Ö, Timurkaynak E, 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.
5. 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.
6. Barry AL, Fuchs PC: In vitro susceptibility testing procedures for fosfomycin tromethamine, Antimicrob Agents Chemother 1991;35(6):1235-8.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (Çeviri editörü D Gür): Antimikrobik duyarlılık testleri için uygulama standartları, M100-S16, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2006).
8. Cueto M, Lopez L, Hernandez JR et al: In vitro activity of fosfomycin against extended-spectrum-β-laktamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: comparison of susceptibility testing procedures, Antimicrob Agents Chemother 2006;50(1):368-70.
9. Çelik İ, Cihangiroğlu M, Çabalak M ve ark: Hastane kaynaklı koagülaz negatif stafilokoklarda fosfomisin duyarlılığı ile metisilin direnci ve slaym yapımı ilişkisi, ANKEM Derg 2005;19(3):139-43.
10. Elhanan G, Tabenkin H, Yahalom R, Raz R: Single dose fosfomycin trometamol versus 5-day cephalixin regimen for treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women, Antimicrob Agents Chemother 1994;38(11):2612-4.
11. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD: Fosfomycin tromethamine susceptibility of outpatient urine isolates of *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* from ten North American medical centres by three methods, J Antimicrob Chemother 1999;43(1):137-40.
12. Garcia-Rodriguez JA, Trujillano Martin I, Baqu-

- ero F et al: In vitro activity of fosfomicin trometamol against pathogens from urinary tract infections: a Spanish multicenter study, *J Chemother* 1997;9(6):394-402.
13. Kahan FM, Kahan JS, Cassidy PJ, Kropp H: The mechanism of action of fosfomicin (phosphonomycin), *Ann N Y Acad Sci* 1974;235:364-86.
 14. Kahlmer G, Menday P: Cross-resistance and associated resistance in 2478 *Escherichia coli* isolates from the Pan-European ECO-SENS Project surveying the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections, *J Antimicrob Chemother* 2003;52(1):128-31.
 15. Marchese A, Gualco L, Debbia EA, Schito GC, Schito AM: In vitro activity of fosfomicin against gram-negative urinary pathogens and the biological cost of fosfomicin resistance, *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 2):53-9.
 16. Norrby SR: Urinary tract infections, "Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ (eds): *Antibiotic and Chemotherapy*, 8th ed" kitabında s.764-71, Churchill Livingstone, Philadelphia (2003).
 17. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR et al: Fosfomicin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections, *Int J Antimicrob Agents* 2006;29(1):62-5.
 18. Stein GE: Single-dose treatment of acute cystitis with fosfomicin tromethamine, *Ann Pharmacother* 1998;32(2): 215-9.