

# TOPLUM KÖKENLİ ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONU ETKENİ *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARINDA FOSFOMİSİN TROMETAMOL ETKİNLİĞİ

Gülengül KÖKEN\*, Gülşah AŞIK\*\*, İhsan Hakkı ÇİFTÇİ\*\*, Zafer ÇETİNKAYA\*\*,  
Orhan Cem AKTEPE\*\*, Mehmet YILMAZER\*

\* Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, AFYONKARAHİSAR  
\*\* Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AFYONKARAHİSAR

## ÖZET

*Escherichia coli* komplike olmayan alt üriner sistem infeksiyonlarından (ÜSİ) en sık izole edilen etkindir. *E.coli* suşlarında antibiyotik direnç oranlarının artışı, bu patojenin etken olduğu ÜSİ'nin tedavisinde kullanılacak alternatif ilaç arayışını daha önemli hale getirmiştir. Bu çalışmada, kadın hastalardan toplum kökenli 169 üriner *E.coli* izolatının fosfomisin trometamol yanısıra, amoksisilin-klavulanik asit, trimetoprim-sülfametoksazol, siprofloksasin, gentamisin, sefazolin, seftriakson ve imipenem gibi antimikrobiallere karşı *in-vitro* duyarlılığı araştırılmıştır. Bakteri tanımlanması konvansiyonel metodlarla yapılırken antimikrobiyal duyarlılık testleri Kirby Bauer disk difüzyon metoduyla ve CLSI kriterleri doğrultusunda belirlenmiştir. 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. Bulgularımızın da gösterdiği gibi fosfomisin trometamol komplike olmayan alt ÜSİ'nin tedavisinde kullanılacak güvenilir, etkili ve ucuz bir antibiyotiktir.

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

## SUMMARY

### Efficiency of Fosfomycin Trometamol on *Escherichia coli* Strains from Community Acquired Urinary Tract Infections

*Escherichia coli* is the most commonly isolated microorganism in uncomplicated lower urinary tract infections (UTI). Due to the increased antibiotic-resistance rates in *E.coli* strains, it is important to have alternative drugs for the therapy of UTIs caused by this pathogen. In this study, we tested the *in vitro* susceptibility of 169 clinical urinary isolates of *E.coli* isolated from community acquired women cases to fosfomycin trometamol in comparison with amoxicillin-clavulanate, cefotaxime, cefazolin, ciprofloxacin, gentamicin, imipenem, and trimethoprim-sulphamethoxazole. The identification was performed by conventional methods. Antimicrobial susceptibility tests were performed by Kirby Bauer disk diffusion method according to the CLSI criteria. Only one strain (0.6 %) was found resistant to fosfomycin trometamol, while no resistance was determined against imipenem. The percentages of resistant strains were found to be 58 % for trimethoprim-sulphamethoxazole, 35.5 % for cefazolin, and 34.9 % for ciprofloxacin. In conclusion, fosfomycin trometamol seems to be a good alternative that should be considered for the treatment of community acquired lower urinary tract infections.

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

## GİRİŞ

Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) özellikle kadınlarda sık rastlanan ve

yagın antibiyotik kullanımına neden olan infeksiyon hastalıkları arasında yer almaktadır. Yaklaşık her 3 kadından biri 24 yaşına varmadan ÜSİ nedeniyle bir antimikrobiyal tedavi

**Yazışma adresi:** Gülşah Aşık, Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir Yolu, 03100/AFYONKARAHİSAR

Tel.: (0505) 237 17 00

e-posta: gulsahmet@hotmail.com

Alındığı tarih: 18.01.2008, revizyon kabulü: 19.02.2008

alırken, kadınların % 40-50'si yaşamları boyunca en az bir kez ÜSİ'na maruz kalırlar<sup>(6)</sup>. Sağlık hizmetleri açısından yaygın bir problem olan bu durum için, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl ÜSİ şikayetleriyle başvuran yaklaşık yedi milyon kişinin ayaktan tedavi edildiği bildirilmektedir<sup>(17)</sup>.

ÜSİ'nin % 95'den fazlası monomikrobiyaldir ve yaklaşık % 80-90'ında etken *Escherichia coli*'dir. Komplike olmayan ÜSİ'nda güncel tedavi yaklaşımı, idrar kültürü ve duyarlılık testleri yapılmaksızın ampirik tedavi başlanması şeklindedir<sup>(8,9,22)</sup>. Komplike olmayan olgularda ampirik tedavi başlangıcı da, toplum kaynaklı ÜSİ'nin temel etyolojik ajanı olan *E.coli* suşlarının antibiyotik duyarlılık paternlerinin tahmini-ne dayanmaktadır<sup>(9)</sup>.

Günümüzde ÜSİ'nin ampirik tedavisinde sık kullanılan beta-laktam, beta-laktam+inhibitör kombinasyonları, kinolonlar ve trimetoprim-sülfametoksazol gibi antibiyotiklere karşı direnç oranının artması, yan etki ve bakteriyel direnç gelişim riski az olan tek doz tedavinin konvansiyonel tedavi yaklaşımlarıyla aynı oranda kür sağladığının gösterilmesi alternatif ilaçların kullanımı gereksinimini ortaya çıkarmıştır. Antibakteriyel etkinlik ve farmakokinetik özellikleri ile fosfomisin trometamol komplike olmayan ÜSİ'nin tedavisinde alternatif kullanım için aday olarak bildirilmektedir<sup>(11,20,21)</sup>. Bir fosfonik asit türevidir olan fosfomisin trometamol Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin çoğuna bakterisidal etkili, idrarda yüksek konsantrasyonlarda bulunabilen ve toksik olmayan bir ajandır<sup>(13)</sup>. Bakterisidal etkisini hücre duvar sentezinin ilk basamağında rol alan enolpirüvat transferaz enzimini inhibe ederek gösterir<sup>(18)</sup>.

Bu çalışmada, toplum kökenli ÜSİ şüphesiyle alınan idrar örneklerinin kültürlerinden izole edilen *E.coli* suşlarının fosfomisin trometamol, amoksisilin-klavulanik asit, trimetoprim-sülfametoksazol, siprofloksasin, gentamisin, sefazolin, seftriakson ve imipenem karşı in-vitro antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Şubat 2007-Eylül 2007 tarihleri arasında AKÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen; disüri, poliüri, pollaküri gibi alt ÜSİ semptomları olan erişkin bayan hastalara ait idrar örneklerinden izole edilen 169 *E.coli* suşu alınmıştır. Hastalardan alınan orta akım idrar örneklerinin bekletilmeden ölçülü öze ile (0.01 ml) kanlı agara ve EMB agara kantitatif ekimi yapılmıştır. Besiyerleri 37°C'de 18-24 saat inkübasyonu takiben değerlendirilmiş tek tip üremesi olan ve koloni sayısı  $\geq 10^5$  cfu/ml olan kültürler işleme alınmıştır. Bakteri tanımlanması konvansiyonel yöntemlerle yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılarak CLSI önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir<sup>(4)</sup>. Kültür besiyeri olarak Müller Hinton agar (Oxoid, U.K.) kullanılırken fosfomisin trometamol duyarlılığı için 200 µg antibiyotik içeren diskler (Oxoid, U.K.) kullanılmıştır. Kalite kontrol amacıyla standart suş olarak *E.coli* ATCC 25922 kullanılmış, istatistiksel çalışmalar SPSS for Windows V.10.0 istatistik paket programı ile gerçekleştirilmiştir.

## BULGULAR

Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu şüphesiyle laboratuvarımıza gönderilen erişkin bayan hastalara ait idrar örneklerinden izole edilen 169 *E.coli* suşunun antibiyotik duyarlılık çalışmalarında; direnç saptanmayan imipenem en etkili antibiyotik olarak bulunmuş, sadece bir (% 0.6) izolatta fosfomisin trometamol direnci gözlenmiştir. Direnç oranlarının en yüksek olduğu antibiyotikler trimetoprim-sülfametoksazol (% 58.6), sefazolin (% 35.5) ve siprofloksasin (% 34.9) olarak bulunmuştur. Fosfomisin trometamol ve diğer test edilen antibiyotiklerin duyarlılık sonuçları tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1:** 169 *E.coli* izolatının antibiyotik duyarlılıkları [n (%)].

Antibiyotik	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Fosfomisin trometamol	168 (99.4)	0	1 (0.6)
Amoksisilin-klavulanik asit	100 (59.2)	28 (16.5)	41 (24.3)
Siprofloksasin	110 (65.1)	0	59 (34.9)
Gentamisin	134 (79.3)	5 (3.0)	30 (17.7)
Trimetoprim-sülfametoksazol	69 (40.8)	1 (0.6)	99 (58.6)
Sefazolin	93 (55.0)	16 (9.5)	60 (35.5)
Seftriakson	119 (70.4)	0	50 (29.6)
İmipenem	169 (100)	0	0

## TARTIŞMA

Toplum kaynaklı ÜSİ'na özellikle kadınlarda sık rastlanır ve en sık etken *E.coli*'dir<sup>(2,8,9)</sup>. Bu infeksiyonların tedavisi için uygun antibiyotiğin seçiminde; dirençli etkenlerin toplumdaki yaygınlığı, antibiyotiğin etki spektrumu, yan etki potansiyeli, farmakokinetik özellikleri, idrar konsantrasyonu, tedavi süresi ve hasta uyumu gibi pek çok önemli faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun yanı sıra verilen ilacın yeterli konsantrasyona ulaşması için primer olarak idrar yoluyla atılması da önemlidir<sup>(14)</sup>. Tüm bu detaylar göz önünde bulundurularak başlanacak ampirik tedavilerin maliyeti, hem hasta hem de sosyal güvenlik kuruluşları tarafından yakın bir gelecekte daha da önemsenecektir.

Dünyanın farklı bölgelerinde fosfomisin trometamol direnci ile ilgili birçok çalışma yapılmış olup direnç yaklaşık % 1 civarında bildirilmiştir. Gobernado ve ark.<sup>(7)</sup>'nin çalışmasında İspanya'da 2292 *E.coli* izolatında trimetoprim-sülfametoksazol direnci % 26.0, siprofloksasin direnci % 18.0 olarak saptanırken fosfomisin trometamol direnci % 0.1 olarak bildirilmiştir. Marchese ve ark.<sup>(11)</sup> komplike olmayan üriner sistem infeksiyonu etkeni olarak elde ettikleri *E.coli* izolatlarında trimetoprim-sülfametoksazol direncini % 24.0, kinolon direncini % 15.0, amoksisilin-klavulanik asit direncini % 11.0 olarak bildirirken fosfomisin trometamol direncini % 1.0 olarak rapor etmişlerdir. Ungheri ve ark.<sup>(21)</sup> kinolon dirençli 79 *E.coli* izolatında trimetoprim-sülfametoksazol direncinin % 48.0 olduğunu, tüm suşların fosfomisin trometamole duyarlı bulunduğunu bildirmişlerdir. Nilsson ve ark.<sup>(15)</sup>'nin çeşitli Avrupa ülkelerini içeren geniş kapsamlı çalışmasında da fosfomisin tro-

metamol direncinin % 0.7 ile % 1.5 arasında değiştiği bildirilmiştir.

Yurdumuzda yapılan çalışmalarda da; Arca ve Karabiber<sup>(2)</sup> 120 *E.coli* izolatıyla yaptıkları çalışmada fosfomisin trometamol için % 0.8, amoksisilin-klavulanik asit için % 30.0, siprofloksasin için % 44.1 ve trimetoprim-sülfametoksazol için % 50.8 direnç bildirmişlerdir. Afşar ve ark.<sup>(1)</sup>'nin çalışmasında da 236 klinik üriner *E.coli* izolatında fosfomisin trometamole % 3.0, amoksisilin-klavulanik aside % 33.0, siprofloksasine % 37.0, trimetoprim-sülfametoksazole % 38.0 direnç saptanmıştır. Taşbakan ve ark.<sup>(20)</sup> 72 *E.coli* suşunda, Devenci ve ark.<sup>(5)</sup> 100 *E.coli* suşunda fosfomisin trometamol direncini % 0 olarak saptarken; Arslan ve ark.<sup>(3)</sup> 288 *E.coli* suşunda fosfomisin trometamol direncini % 0.3 olarak bildirmişlerdir.

Yurt dışı ve yurt içinde yapılan bu çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da *E.coli* izolatlarının fosfomisin trometamole direnç oranını % 0.6 olarak saptanırken; amoksisilin-klavulanik asit, siprofloksasin ve trimetoprim-sülfametoksazole direnç oranları sırasıyla % 24.3, % 34.9, % 58.6 olarak bulunmuş olup incelenen suşların hiçbirinde imipeneme direnç saptanmamıştır.

Toplum kökenli komplike olmayan ÜSİ'nin ampirik tedavisinde genellikle ampisilin, trimetoprim-sülfametoksazol, amoksisilin-klavulanik asit ve kinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin sıklıkla kullanılmaktadır<sup>(1)</sup>. Günümüzde bu antimikrobiyal ajanlara karşı artan direnç problemi gerek yurt dışı, gerek yurt içi çalışmalarla, gerekse çalışmamızla ortaya konmaktadır. Bu durum ÜSİ'nin ampirik tedavisinin yeniden gözden geçirilmesi gerekliliğini göstermektedir. Uluslararası tedavi rehberlerinin son dönemdeki önerileri, ampirik tedavide kullanılan ilaçlara toplumdaki direnç oranı % 20'ye ulaştığında, artık ampirik tedavide kullanılmaması şeklindedir<sup>(16)</sup>.

Hasta uyumu bakımından yapılan analizlerde; tek doz/gün verilen bir antibiyotikle hasta uyumu yaklaşık % 80 iken, çoklu doz/gün verilen bir antibiyotikle bu oranın % 38'e indiği gösterilmiştir<sup>(19)</sup>. Benzer şekilde gebe kadınlarda ÜSİ için tek doz tedavinin 3-5-7 günlük teda-

viye üstünlüğünün gösterilmesi fosfomisin trometamolün daha ön plana çıkmasına neden olmuştur<sup>(10)</sup>.

Son yıllarda toplum kökenli komplike olmayan ÜSİ'nda tek doz uygulamasının uzun süreli tedaviye göre uyumunun daha iyi olması, istenmeyen yan etkilerinin az oluşu ve maliyetin düşük oluşu gibi pek çok avantajı bildirilmiştir<sup>(12)</sup>. Ayrıca fosfomisin trometamol kullanımını komplike olmayan ÜSİ ve eradike edilen bakteriyel patojenlerle sınırlı olup, sadece bir günde sonuç alınabileceği ifade edilmektedir<sup>(16)</sup>. ÜSİ'nın ampirik tedavisinde sık tercih edilen antibiyotikler için literatür ve diğer mevcut veriler ışığında tedavi dozları, tedavi süresi,

tedavi maliyeti, hasta uyumu ve çalışmamızda elde edilen direnç oranları gözden geçirildiğinde fosfomisin trometamol ampirik tedavi için uygun seçenek olarak akılda tutulmalıdır (Tablo 2).

Sonuç olarak; bölgemizdeki yüksek direnç oranları göz önüne alındığında; özellikle *E.coli*'nin etken olduğu toplum kökenli ÜSİ'nın tedavisinde; kullanım kolaylığı, düşük tedavi maliyeti, idrardaki yüksek konsantrasyonları ve özellikle de tüm dünyada % 1 civarındaki düşük direnç oranları nedeniyle fosfomisin trometamolün ampirik tedavide tercih edilecek antimikrobiyaller arasından ilk sırada yer alabileceği kanısına varılmıştır.

**Tablo 2:** Fosfomisin trometamol için maliyet ve ampirik kullanım analizi.

Antibiyotik	Tedavi dozu	Tedavi süresi (minimum)	Maliyet (YTL)	Hasta uyumu	Çalışmamızdaki direnç oranı
Trimetoprim-sülfametoksazol	2x1	10 gün*	14.02**	% 38***	% 58.6
Sifrofloksasin	2x1	7 gün*	17.50**	% 38***	% 34.9
Amoksisilin-klavulanik asit	2x1	5 gün*	18.24**	% 38***	% 24.3
Fosfomisin trometamol	1x1	1 gün	13.16**	% 80	% 0.6

\*Uzman görüşü, \*\*Aralık 2007 perakende satış fiyatları, \*\*\*Kaynak 19'dan.

## 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.
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.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Fifteenth Informational Supplement M100-S15, CLSI, Wayne, Pa (2005).
5. Deveci Ö, Tayfun SS, Kaygusuz S, Kılıç D, Ağalar C: Üriner sistem infeksiyonu etkeni E.coli şuşlarında fosfomisin duyarlılığının araştırılması, KLİMİK 2005, XII.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s.266 (PO5-17), Antalya, 16-20 Kasım (2005).
6. Foxman B: Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs, Am J Med 2002;113(Suppl 1A):5-13.
7. Gobernado M, Valdés L, Alós JI, García-Rey C, Dal-Ré R, García-de-Lomas J, 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 Quimioterap 2007;20(1):68-76.
8. Hooton TM: Practice guidelines for urinary tract infection in the era of managed care, Int J Antimicrob Agents 1999;11(3-4):241-5.
9. Hooton TM, Stamm WE: Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection, Infect Dis Clin North Am 1997;11(3):551-81.
10. Krcmery S, Hromec J, Demesova D: Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy, Int J Antimicrob Agents 2001;17(4):279-82.
11. Marchese A, Gualco L, Debbia EA, Schito AM: In-vitro activity of fosfomycin against gram-negative urinary pathogens and the biological cost of fos-

- fomycin resistance, Int J Antimicrob Agents 2003;22(Suppl 2):53-9.
12. Naber KG: Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults, J Antimicrob Chemother 2000;46(Suppl 1):23-7.
  13. Neu HC: Fosfomycin trometamol versus amoxicillin-single-dose multicenter study of urinary tract infections, Chemotherapy 1990;36(Suppl 1):19-23.
  14. Nicolle LE: Empirical treatment of acute cystitis in women, Int J Antimicrob Agents 2003;22(1):1-6.
  15. Nilsson AI, Berg OG, Aspevall O, Kahlmeter G, Andersson DI: Biological costs and mechanisms of fosfomycin resistance in E.coli, Antimicrob Agents Chemother 2003;47(9):2850-8.
  16. Schito GC: Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI?, Int J Antimicrob Agents 2003;22(Suppl 2):79-83.
  17. Stamm WE, Hooton TM: Management of urinary tract infections in adults, N Engl J Med 1993;329(18):1328-34.
  18. Stein GE, Pharm D: Fosfomycin tromethamine: Single-dose treatment of acute cystitis, Int J Fertil 1999;44(2):104-9.
  19. Tabak F: Akılcı antibiyotik kullanımı ve erişkinde toplumdan edinilmiş enfeksiyonlar, Sempozyum Dizisi 2002;No:31:101-9.
  20. 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.
  21. Ungheri D, Albini E, Belluco G: In vitro susceptibility of quinolone resistant clinical isolates of *Escherichia coli* to fosfomycin trometamol, J Chemother 2002;14(3):237-40.
  22. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR et al: Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA), Clin Infect Dis 1999;29(4):745-58.