

## ALTERNATİF TEDAVİ SEÇENEĞİ OLARAK FOSFOMİSİNİN KOMPLİKE ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN GSBL POZİTİF *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARINA ETKİNLİĞİ

Kadriye KART YAŞAR, Filiz PEHLİVANOĞLU, Gönül ŞENGÖZ

S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

### ÖZET

*Escherichia coli*, üriner sistem infeksiyonlarının en sık rastlanan patojenidir. Hastane kökenli suşlardan sonra toplumdan izole edilen üriner sistem etkeni *E.coli* izolatlarında da saptanan siprofloksasin direnci ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi, yeni tedavi seçeneklerine olan ihtiyacı ortaya koymaktadır.

Bu prospektif çalışmada; hastanemiz Mikrobiyoloji laboratuvarına 2010 yılının ilk dokuz ayında gönderilen idrar örneklerinden, komplike üriner sistem infeksiyonu etkeni olarak izole edilen 416 *E.coli* izolatının GSBL üretimi ile siprofloksasin ve fosfomisin duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Tüm izolatların % 25'inde GSBL üretimi, yarısında siprofloksasin direnci saptanırken, % 97'si fosfomisine duyarlı bulunmuştur. GSBL üreten izolatlarda fosfomisin duyarlılığı, GSBL negatiflere benzer bulunmuştur (% 95 ve % 98).

Üriner infeksiyonlarda en sık izole edilen patojen *E.coli* olup siprofloksasin de bu hastalarda en sık reçete edilen antibiyotiktir. Bu yüzden *E.coli* suşlarında artan siprofloksasin direnç oranları global bir problemdir. Eski bir antibiyotik olan fosfomisin, son yıllarda toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde önerilmektedir. Bu ajanın, özellikle ayakta takip edilen, siprofloksasine dirençli *E.coli* suşları ile infekte ve komplike üriner sistem infeksiyonlu hastalar için alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** *Escherichia coli*, fosfomisin, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, GSBL, üriner sistem infeksiyonu

### SUMMARY

#### Effectiveness of Fosfomycin as an Alternative Therapy Choice to ESBL Producing *Escherichia coli* Strains Isolated from Complicated Urinary Tract Infections

*Escherichia coli* is the most common agent of urinary tract infections (UTI). Emerging extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production and ciprofloxacin resistance patterns in community acquired *E.coli* isolates after the nosocomial ones has resulted in searching for new and effective alternative therapy choices for UTI.

In this prospective study, ESBL production, ciprofloxacin and fosfomycin susceptibilities of 416 *E.coli* strains isolated from complicated UTIs within the first nine months of 2010 were investigated. ESBL production was detected in 25 % and ciprofloxacin resistance in 52 % of all strains while 97 % of them were susceptible to fosfomycin. The fosfomycin susceptibilities of ESBL producing and non-producing strains were similar (95 % and 98 %).

Ciprofloxacin is the most common antibiotic used in UTIs caused by *E.coli*. So, emerging ciprofloxacin resistance among *E.coli* isolates is a global problem. Fosfomycin -an old antibiotic- is now a new agent that advised for the treatment of community acquired UTI. We thought that, this agent may be an alternative therapy choice for both ciprofloxacin resistant and ESBL producing *E.coli* infections in out-patients with complicated UTI.

**Keywords:** ESBL, *Escherichia coli*, extended spektrum beta-lactamase, fosfomycin, urinary tract infection

### GİRİŞ

*Escherichia coli* suşları, üriner sistem infeksiyonlarının başlıca etkeni olup yapısal veya

kazanılmış genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimi üretebilirler. Bu mikroorganizmalar, toplum kökenli idrar yolu infeksiyonlarının % 80'inden, hastane kökenli komplike idrar

**İletişim adresi:** Kadriye Kart Yaşar, S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Aksaray, İSTANBUL

Tel: (0212) 529 44 00/2115, GSM: (0532) 466 36 09

e-posta: kadriyeyasar@hasekihastanesi.gov.tr

Alındığı tarih: 24.11.2010, yayına kabul: 06.12.2010

yolu infeksiyonlarının da önemli bir kısmından sorumludur<sup>(3)</sup>. 1990'lı yıllarla beraber, bu infeksiyonların tedavisinde sık kullanılan beta-laktam ve ko-trimoksazol gibi antibiyotiklere direnç gelişimi nedeniyle; farmakolojik kullanım avantajları ve yüksek antimikrobiyal etkinlikleri olan kinolonlar komplike ve non-komplike idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde mucize ilaçlar olarak yer edinmiştir<sup>(1)</sup>. Ancak, kinolonların uygun-suz kullanımı, son yıllarda direnç oranlarında artışla sonuçlanmıştır<sup>(8)</sup>.

GSBL üreten ve siprofloksasine dirençli *E.coli* izolatlarının toplum kökenli idrar yolu infeksiyonlarından da bildirilmesiyle beraber, çoklu ilaç direncine sahip bu mikroorganizmaların tedavisi sorun olmuş, eskiden kullanılan antibiyotiklerle yeni tedavi arayışlarına gidilmiştir. Son yıllarda non-komplike üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde önerilen fosfomisin trometamol, böyle bir alternatif ajandır<sup>(9,10)</sup>. Fosfomisin; *E.coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia* ve enterokok türleri gibi üriner sistem patojenlerinin çoğuna etkili bakterisid bir ajan olup, idrarda kısa sürede ulaştığı yüksek konsantrasyon nedeniyle non-komplike sistitin ampirik tedavisinde endikedir<sup>(6,12,14)</sup>.

Bu çalışmanın amacı; hastanemizde yatarak veya ayaktan takip edilen komplike üriner sistem infeksiyonlu hastalarda alternatif bir ajan olabilecek fosfomisin trometamolün, bu tür hastalardan izole edilen *E.coli* izolatlarına in-vitro etkinliğini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Laboratuvarımızda komplike üriner sistem infeksiyonlu erişkin hastalara ait idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* izolatları çalışmaya dahil edilmiştir. Tekrarlayan idrar yolu infeksiyonu, üriner kateter, anomali, enstrümantasyon ya da üriner taş hikayesi bulunan veya ürolojik bir operasyon geçiren hastalar; komplike üriner sistem infeksiyonlu olgular olarak değerlendirilmiştir. Olguların sadece birer kez alınan idrar kültürleri çalışmaya alınmıştır.

McConkey agar ve çukulatamsı agara ekimi yapılan 0.01 ml idrar örneklerinin 18-24 saat 37°C'de inkübasyonu sonrası, üreme saptan-

nanlardan konvansiyonel biyokimyasal yöntemlerle *E.coli* olarak izole edilenler çalışmaya alınmıştır. Antibakteriyel duyarlılık testleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda; Mueller Hinton agarda (Oxoid, UK) Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır. Fosfomisin (200 µg disk) için > 16 mm zon çapı olan izolatlar duyarlı olarak değerlendirilmiştir<sup>(4)</sup>. GSBL varlığı, seftazidim ve amoksisilin klavulanat diskleri kullanılarak çift disk sinerji metoduyla araştırılmıştır. Üreme kontrolü için *E.coli* ATCC 25922 suşu kullanılmıştır.

## SONUÇLAR

Ocak-Ekim 2010 arası dokuz aylık dönemde; komplike üriner sistem infeksiyonu düşünülerek laboratuvarımıza gönderilen 4820 idrar örneğinden 924'ünde (% 19.2) anlamlı üreme saptanmış, bunlardan 416'sı (% 45) *E.coli* olarak tanımlanmıştır. Suşların 259'u kadın, 157'si erkek hastadan izole edilmiştir.

Dörtüzonaltı *E.coli* izolatının GSBL üretimi, siprofloksasin ve fosfomisin duyarlılıkları açısından kadın ve erkek olgulara göre dağılımı Tablo 1'de yer almaktadır. Erkeklerden izole edilen suşlarda GSBL pozitifliği (p<0.001) ve siprofloksasin direnci (p<0.001) anlamlı derecede yüksek bulunmuş, fosfomisin direncinde (p>0.05) anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tüm izolatların % 25'inde GSBL üretimi, % 52.2'sinde siprofloksasin direnci saptanırken, % 97.1'i fosfomisine duyarlı bulunmuştur. Tablo 2'de iki antibiyotiğe GSBL üreten ve üretmeyen

**Tablo 1.** Kadın ve erkek olgulardan izole edilen *E.coli* izolatlarının GSBL üretimi, siprofloksasin ve fosfomisin duyarlılığı açısından karşılaştırılması.

	Kadın n:259		Erkek n:157		Toplam n:416	
	n	%	n	%	n	%
GSBL pozitif	53	20.5	51	32.5	104	25
GSBL negatif	206	79.5	106	67.5	312	75
FOS dirençli	8	3.1	4	2.5	12	2.9
FOS duyarlı	251	96.9	153	97.5	404	97.1
CIP dirençli	112	43.2	105	66.9	217	52.2
CIP duyarlı	147	56.8	52	33.1	199	47.8

FOS: Fosfomisin, CIP: Siprofloksasin.

suşlardaki direnç gösterilmiştir. GSBL pozitif suşlarda negatif suşlara göre fosfomisin direnç yüksekliği anlamsız ( $p>0.05$ ) iken, siprofloksasin için ileri derecede anlamlı ( $p<0.001$ ) bulunmuştur. GSBL negatif izolatlarda fosfomisin direnci cinsiyete göre farklılık göstermezken; GSBL üretimi olan izolatlarda, kadın olgularda fosfomisin direnci (% 7.5) erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (% 2).

**Tablo 2.** GSBL üreten ve üretmeyen *E.coli* izolatlarında siprofloksasin ve fosfomisine direnç [n (%)].

	Fosfomisin		Siprofloksasin	
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
GSBL pozitif (n: 104)	99 (95.2)	5 (4.8)	15 (14.4)	89 (85.6)
GSBL negatif (n: 312)	305 (97.8)	7 (2.2)	183 (58.7)	129 (41.3)

## TARTIŞMA

Uygunsuz ve aşırı antibiyotik kullanımı, antimikrobiyal direncin en önde gelen sebebidir. Tüm dünyada artan antimikrobiyal direnç, özellikle Gram negatif mikroorganizmalar başta olmak üzere, global bir problem olarak çözüm beklemektedir. Direnç artışı; tedavi seçeneklerini daraltmakta, pahalı ve Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre hastanede yatarak tedaviyi zorunlu kılan karbapenem grubu antibiyotiklerin kullanılmasına neden olmaktadır. İdrar yolu infeksiyonlarının major patojeni olan *E.coli*, büyük oranda direnç geliştirebilme potansiyeli nedeniyle bu tip infeksiyonlarda tedavi açmazlarına yol açmakta ve gerek hastayı gerekse klinisyeni, tekrarlayan ve giderek daha da komplike hale gelen üriner problemlerle karşı karşıya bırakmaktadır. Tam kür sağlanamayan ve morbidite oranları artan bu hastalar, uzun süren ve binlerce lirayı bulan tedavi maliyetli hospitalizasyon süreciyle, ülke ekonomisine de ekstra bir yük oluşturmaktadır<sup>(13)</sup>.

Üriner infeksiyonlar sıklıkla ampirik olarak tedavi edilir ancak, günümüzde üropatojen *E.coli* izolatlarında artan direnç ve GSBL oranları nedeniyle, mevcut ampirik tedavi protokollerinin yeniden gözden geçirilmesi şarttır<sup>(5)</sup>. GSBL üreten mikroorganizmalardan plazmid aracılı

direnç aktarımı nedeniyle; sık kullanılan beta-laktam antibiyotikler, ko-trimoksazol ve kinolonlarla tedavi başarısızlığı beklenen ve sık rastlanan bir problemdir. Çalışmamızda komplike üriner infeksiyonlu olgulardan izole edilen 416 *E.coli* izolatının % 25'inde GSBL üretimi olduğu gösterilmiştir. Ülkemizden yapılan ve altı farklı coğrafi bölgeye ait 15 merkezin katıldığı çok merkezli bir çalışmada, komplike üriner infeksiyonlu olgulardan soyutlanan *E.coli* suşlarında GSBL oranı % 12, non-komplike olgulara ait izolatlarda ise % 5 olarak bildirilmiştir<sup>(2)</sup>. Yine Türkiye'den Uyanık ve ark.<sup>(13)</sup>'ün non-komplike üriner infeksiyonlu olgulardaki *E.coli* izolatlarında saptadığı GSBL oranı % 26 olup Arslan ve ark.<sup>(2)</sup>'ün çalışmasına kıyasla oldukça yüksek bulunmuştur. Ülkemizden yapılan üriner sistem infeksiyonlardan izole edilen *E.coli* suşlarına ait bağımsız pek çok çalışma olmasına rağmen, çok merkezli ve ülke genelini yansıtacak büyük çaplı çalışma sıklığı oldukça azdır. Yine de, bu çalışmalardan bildirilen veriler, direnç oranlarının giderek arttığı ve kullanılabilir antibiyotik seçeneklerinin azaldığına işaret etmektedir.

Klinik kullanıma girdikleri uzun süre zarfında kinolonlar, pek çok infeksiyonun özellikle de idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde yoğun olarak kullanılmıştır. Bu da kinolonlarda bilinen direnç mekanizmaları yanında, son yıllarda ülkemizden de bildirilen çoklu ilaç direncinden sorumlu plazmit aracılı dirence yol açmıştır<sup>(11)</sup>. Çalışmaya dahil edilen *E.coli* izolatları sıklıkla; üriner yolla ilgili operasyon veya enstrümantasyonu veya tekrarlayan infeksiyon öyküsü bulunan ve sık antibiyotik kullanan komplike üriner sistem infeksiyonlu hastalardan izole edildiğinden, yarısı siprofloksasine dirençliydi. GSBL üreten suşlarda ise siprofloksasin direnci % 86 gibi çok yüksek iken fosfomisin duyarlılığı GSBL üreten ve üretmeyen suşlarda benzer orandaydı (% 95 ve % 98).

Fosfomisin, bakteri hücrelerinde peptidoglikan sentez enzimlerinden pirüvil sentetazı inhibe ederek etkisini gösteren bakterisid bir fosfonik asit türevi olup, üriner sistem patojenlerinin çoğuna, özellikle *E.coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia* ve enterokok türlerine etkili bir ajandır<sup>(6,12)</sup>. Farmakokinetik özelliklerine bağlı olarak idrarda dört saat gibi kısa sürede

ulaştığı yüksek konsantrasyon nedeniyle, non-komplike sistitin ampirik tedavisinde endikedir<sup>(14)</sup>. Diğer Gram negatif mikroorganizmalara etkinliğine dair büyük çaplı çalışmaların varlığı nedeniyle, fosfomisin çalışmamıza dahil edilen ve yüksek direnç oranlarına sahip olabileceğini düşündüğümüz komplike üriner infeksiyonlardan soyutlanan *E.coli* izolatlarına olan in-vitro etkinliği araştırılmıştır<sup>(7)</sup>. Çalışmamızda siprofloksasin direnci GSBL üreten izolatlarda GSBL negatiflere kıyasla yüksek bulunmasına ( $p<0.001$ ) rağmen fosfomisin, GSBL üreten ve üretmeyen izolatlarda benzer etkinliğe ( $p>0.05$ ) sahip bulunmuştur. Bu çalışmayla; GSBL üreten ve üretmeyen *E.coli* izolatlarında benzer etkinliğe sahip olduğunu gördüğümüz fosfomisin, özellikle GSBL üreten *E.coli*'nin neden olduğu komplike üriner infeksiyonların ayaktan tedavisine de imkan verebilecek etkili bir antimikrobiyal olabileceği ortaya çıkmaktadır. Böylece, hem karbapenem kullanımı azaltılarak direnç gelişimi önlenir, hem de hastanede yatarak tedaviye bağlı iş gücü kaybının ve pahalı antibiyotiklere bağlı maliyet artışının da önüne geçilebilir. Ancak, in-vitro etkinlik her zaman in-vivo etkinlikle paralel seyretmeyebileceğinden, fosfomisin GSBL pozitif üropatojenlerle gelişen idrar yolu infeksiyonlarında in-vivo etkililiğini ortaya koyacak klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Fosfomisin komplike üriner sistem infeksiyonlarındaki *E.coli* izolatlarına etkililiğini irdeleyen çalışmamız, üriner infeksiyonların tedavi kılavuzlarının güncellenmesi çalışmalarına veri oluşturabilmek amacıyla da taşımaktadır.

Sonuç olarak; gerek farmakokinetik özellikleri gerekse *E.coli* ve diğer üriner patojenlere etkin olduğu gösterilmiş bir antibiyotik olan fosfomisin, çalışmamızda GSBL üreten *E.coli* izolatlarının % 95'ine etkili bulunmuştur. Bu nedenle de, GSBL üreten ve sıklıkla siprofloksasine de dirençli olan bu izolatlarla gelişen üriner infeksiyonların ayaktan tedavisinde kullanıma uygun bir antimikrobiyal gibi görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Appelbaum PC, Hunter PA. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives, *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(1):5-15. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00192-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00192-8)
2. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F. 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. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki344> PMID:16174685
3. Blondeau JM. Current issues in the management of urinary tract infections. Extended-release ciprofloxacin as a novel treatment option, *Drugs* 2004;64(6):611-28. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200464060-00004> PMID:15018591
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 17th Informational Supplement, CLSI M100-S18, p.98-101, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA (2008).
5. Eryılmaz M, Bozkurt ME, Yıldız MM, Akın M. Antimicrobial resistance of urinary *E.coli* isolates, *Trop J Pharm Res* 2010;9(2):205-9.
6. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections, *Clin Infect Dis* 2008;46(7):1069-77. <http://dx.doi.org/10.1086/527442> PMID:18444827
7. Falagas ME, Kanellopoulou MD, Karageorgopoulos DE et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant Gram negative bacteria to fosfomycin, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27(6):439-43. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-007-0456-4> PMID:6756909
8. Karkowsky JA, Hoban DJ, DeCorby MR, Laing NM, Zhanel GG. Fluoroquinolone-resistant urinary isolates of *E.coli* from outpatients are frequently multidrug resistant: results from the North American urinary tract infection collaborative alliance-quinolone resistance study, *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(6):2251-4. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00123-06> PMID:16723598 PMID:1479132
9. Köken G, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Yilmazer M. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarında

- fosfomisin trometamol etkinliği, *ANKEM Derg* 2008;22(1):23-7.
10. Maraki S, Samonis G, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Mavromanolakis E, Falagas ME. Susceptibility of urinary tract bacteria to fosfomycin, *Antimicrob Agent Chemother* 2009;53(10):4508-10.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00721-09>  
PMid:19687248 PMCID:2764175
  11. Nazik H, Öngen B. Türkiye’de plazmit aracılı kinolon direnci, *ANKEM Derg* 2010;24(1):46-54.
  12. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin tromethamine: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections, *Drugs* 1997;53(4):637-56.  
<http://dx.doi.org/10.2165/00003495-199753040-00007>  
PMid:9098664
  13. Uyanık H, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği, *ANKEM Derg* 2009;23(4):172-6.
  14. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women, *Clin Infect Dis* 1999;29(4):745-58.  
<http://dx.doi.org/10.1086/520427>  
PMid:10589881