

## ÜROPATOJEN *ESCHERICHIA COLI* İZOLATLARINA FOSFOMİSİN VE BAZI ANTİBİYOTİKLERİN İN VİTRO ETKİNLİĞİ

Alicem TEKİN<sup>1</sup>, Özcan DEVECİ<sup>2</sup>, Tuba DAL<sup>1</sup>, Recep TEKİN<sup>2</sup>, Tuncer ÖZEKİNCİ<sup>1</sup>, Saim DAYAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

### ÖZET

Ocak 2006 - Eylül 2011 tarihleri arasında idrar örneklerinden izole edilen 3279 *Escherichia coli* suşunun fosfomisin ve bazı antibiyotiklere in vitro duyarlılığı araştırılmıştır. *E.coli* suşlarının % 97.8'inin fosfomisine, % 41.1'inin siprofloksasine, % 39.8'inin trimetoprim-sülfametoksazole duyarlı olduğu belirlenirken, amoksisilin-klavulanata sadece % 22.2 oranında duyarlılık bulunmuştur. Fosfomisin, trimetoprim-sülfametoksazol ve amoksisilin-klavulanata duyarlılığın yıllara göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken, siprofloksasine duyarlılıkta yıllara göre doğrusal bir azalış tespit edilmiştir ( $p = 0.001$ ). *E.coli* suşlarının 1246'sında (% 38) genişlemiş-spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) aktivitesi belirlenmiş, GSBL-negatif izolatlarda fosfomisine direnç görülmezken, GSBL-pozitif izolatlarda % 5.7 oranında direnç olduğu saptanmıştır ( $p < 0.001$ ).

*E.coli* suşlarına karşı yüksek etkinlik oranına sahip olan fosfomisinin, üriner sistem infeksiyonlarının ilk basamak tedavisinde tercih edilebilir iyi bir alternatif seçenek olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** *Escherichia coli*, fosfomisin, GSBL, in vitro, mikrobiyal duyarlılık testleri, üriner sistem infeksiyonu

### SUMMARY

#### In Vitro Effectiveness of Fosfomycin and some Antibiotics for Uropathogenic *Escherichia coli* Isolates

Susceptibility of 3,279 *Escherichia coli* strains isolated from urine samples between Jan 2006 and Sep 2011 for fosfomycin and some other antibiotics were presented. For fosfomycin 97.8 %, for ciprofloxacin 41.1 %, for trimetoprim-sulfamethoxazole 39.8 % and for amoxicillin-clavulanate 22.2 % susceptibilities were recorded. No significant difference in susceptibility for different years were found for these antibiotics except ciprofloxacin to which a linear decrease in susceptibility were noticed ( $p = 0.001$ ). 1,246 (38 %) *E.coli* strains were found to be ESBL-producers. None of ESBL-non-producers were resistant to fosfomycin while 5.7 % of producers were resistant ( $p < 0.001$ ).

According to these results, fosfomycin were accepted as a good alternative in the treatment of outpatients' urinary tract infections.

**Keywords:** *Escherichia coli*, ESBL, fosfomycin, in vitro, microbial sensitivity tests, urinary tract infection

### GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de oldukça sık görülen önemli bir morbidite nedenidir<sup>(24,26)</sup>. Üriner sistem infeksiyonu sayısının; dünyada 150 milyon/yıl<sup>(4)</sup>, Amerika Birleşik Devletleri'nde 7 milyon/yıl<sup>(2,24)</sup> olduğu tahmin edilirken, ülkemizde ise her yıl ortalama 5 milyon sistit atağı<sup>(12)</sup>

görüldüğü bildirilmektedir. Hastaneden ve toplumdaki kazanılmış üriner sistem infeksiyonlarına en sık (% 70-80) sebep olan mikroorganizma geçmişte olduğu gibi günümüzde de *Escherichia coli*'dir<sup>(23,24,28,29,32)</sup>.

Üriner sistem infeksiyonu tedavisinde sıklıkla kullanılan beta-laktam, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları, trimetoprim-sülfametoksazol, aminoglikozitler ve kino-

**İletişim adresi:** Alicem Tekin, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 21280 Yenişehir, DİYARBAKIR  
Tel: (0412) 248 80 01/4331 GSM: (0505) 393 02 60  
e-posta: alicemtekin@gmail.com

Alındığı tarih: 07.02.2012 Yayına kabul: 16.04.2012

lonlara karşı direnç gelişimi hızla artmaktadır. Hızlı direnç gelişimi nedeniyle yeni antibiyotiklere ihtiyaç duyulmaktadır. *Streptomyces* türlerinden izole edilen ve fosfonik asit bileşiği olan fosfomisin, sitoplazmik enzim olan enolpirüvat transferaz enzimini inhibe ederek hücre duvarı sentezini önleyen bakterisidal etkili bir üriner sistem antibiyotığıdır. Oral olarak alınan fosfomisinin suda çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını artıran trometamol tuzu olarak kullanımı tercih edilmektedir. Geniş spektrumlu antibakteriyel aktivite göstermektedir. Gram-negatif çomakların yanı sıra Gram-pozitif koklara karşı da etkilidir. Komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde genellikle tek doz (3 gram) yeterlidir ve bu uygulama hasta uyumu açısından son derece önemlidir. Tedavi ile ilişkili yan etkileri oldukça azdır. Çocuklarda ve gebelerde güvenli bir şekilde kullanılabilir (5,6,14,19,20,24,25,36).

Bu çalışmanın amacı; oral olarak kullanılabilen fosfomisin ve sık kullanılan bazı antibiyotiklerin üriner sistem infeksiyonlarına en sık neden olan *E.coli*'ye karşı in vitro etkinliğinin araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Hastanesi klinik mikrobiyoloji laboratuvarına Ocak 2006 - Eylül 2011 tarihleri arasında çeşitli kliniklerden gönderilen idrar örneklerinden elde edilen toplam 4970 izolattan *E.coli* olarak tanımlanan 3279'u (% 66) çalışmaya dahil edilmiştir. Üriner sistem infeksiyonu ön tanısı konulan hastalardan uygun şartlarda orta akım idrar örnekleri alınarak % 5 koyun kanlı agar ve Eosin-Methylene Blue (Oxoid Ltd., Basingstoke, UK) agar besiyerlerinin yüzeyine kantitatif olarak inoküle edilmiştir. İnokülasyon işlemi 4 mm çapında 0.01 ml hacminde idrar alabilen standart tek kullanımlık özelerle yapılmıştır. Besiyeri plakları  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  ısı aralığındaki inkübatörde ve normal atmosfer koşullarında 18-24 saat süresince inkübe edilmiş, yüzeyinde tek tip bakteri üremesi görülen ve % 5 koyun kanlı agardaki koloni sayısı  $\geq 10^5$  CFU/ml olan besiyeri plakları incelemeye alınmıştır. Elde edilen izolatlar konvansiyonel yön-

temler ve BD Phoenix™ 100 (Becton Dickinson, MD, USA) tam otomatik mikrobiyoloji sistemi kullanılarak tanımlanmıştır. İzole edilen ve tanımlanan *E.coli* suşlarının tam otomatik mikrobiyoloji sistemi ile Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine uygun olarak MİK değerleri belirlenmiştir. Ayrıca, hem cihaz sonuçlarının kontrolü hem doğrulama amacıyla izolatların antimikrobik duyarlılık testleri, kültür besiyeri olarak 25 µg/ml glukoz-6-fosfat (G6F) içeren Mueller-Hinton agar (Oxoid Ltd, Basingstoke, UK) ve 200/50 µg fosfomisin trometamin-G6F, 20/10 µg amoksisilin-klavulanat, 5 µg siprofloksasin ve 1.25/23.75 µg trimetoprim-sülfametoksazol içeren ticari diskler (Oxoid Ltd, Basingstoke, UK) kullanılarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile de çalışılmıştır<sup>(7,8)</sup>. Suşların % 5 koyun kanlı agardaki kültüründen elde edilen saf kolonilerden steril serum fizyolojik içinde 0.5 McFarland bulanıklık standardına eşdeğer yoğunlukta hazırlanan direkt koloni süspansiyonları G6F içeren Mueller-Hinton agar yüzeyine yayılarak inoküle edilmiştir. Direkt koloni süspansiyonunun inoküle edildiği plakların yüzeyine bir diskin merkezinden diğer diskin merkezine 25-30 mm uzaklık olacak şekilde diskler yerleştirildikten sonra plaklar  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  ısı aralığındaki inkübatörde ve normal atmosfer koşullarında 18-24 saat süresince inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası CLSI kriterlerine göre fosfomisin için inhibisyon zonu çapı  $\geq 16$  mm ise duyarlı, 13-15 mm ise orta duyarlı,  $\leq 12$  mm ise dirençli olarak kabul edilmiştir<sup>(7,8)</sup>. Araştırmada ayrıca eş zamanlı olarak *E.coli* izolatlarında tam otomatik mikrobiyoloji sistemi ve çift disk sinerji yöntemi ile genişlemiş-spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) taraması da yapılmıştır. GSBL taramasında CLSI kriterlerine göre sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve aztreonam için MİK değerleri  $\geq 2$  µg/ml olarak kabul edilmiştir. Suşların saf kolonilerinden steril serum fizyolojik içerisinde 0.5 McFarland bulanıklık standardına eşdeğer yoğunlukta hazırlanan direkt koloni süspansiyonları Mueller-Hinton agar yüzeyine yayılarak inoküle edilmiş ve plakların yüzeyine merkezde amoksisilin-klavulanat ve amoksisilin-klavulanat diskinin merkezinden diğer diskin merkezine 30 mm uzaklık olacak şekilde çevresine 3.

kuşak sefalosporinler (sefotaksim, seftriakson, seftazidim) ve aztreonam diskleri yerleştirildikten sonra plaklar  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  ısı aralığındaki inkübatörde ve normal atmosfer koşullarında 18-24 saat süresince inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası diğer disklerin inhibisyon zonlarında amoksisilin-klavulanat diskine doğru bozularak genişleme veya inhibisyon zonu arasındaki bakteri üreyen alanda üreme olmayan bir alanın varlığı GSBL-pozitif olarak yorumlanmıştır. Kullanılan yöntemlerin kalite kontrolünü yapmak amacıyla standart suş olarak *E.coli* ATCC 25922, *E.coli* ATCC 35218 ve *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 kullanılmıştır<sup>(7)</sup>.

Bu çalışma ile elde edilen veri Epi Info™ 7-Community Edition (Centers for Diseases Control and Prevention, Atlanta, GA, USA) istatistik paket programı ile analiz edilmiştir. GSBL-pozitif ve -negatif izolatlar ile izolatların fosfomisine duyarlılıkları arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Ki-Kare testi, antimikrobik ajanlara duyarlılık oranları ile oranların yıllara göre dağılımı arasındaki ilişkinin tespitinde ise Ki-Kare trend analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0.05$  değeri kabul edilmiştir.

misine, 1349'unun (% 41.1) siprofloksasine, 1306'sının (% 39.8) trimetoprim-sülfametoksazole ve 729'unun (% 22.2) amoksisilin-klavulanata duyarlı olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Fosfomisin, trimetoprim-sülfametoksazol ve amoksisilin-klavulanata duyarlılık oranlarının yıllara göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken (sırasıyla  $p = 0.138$ ,  $p = 0.231$  ve  $p = 0.965$ ), siprofloksasine duyarlılık oranlarının yıllara göre doğrusal bir azalış gösterdiği ( $p = 0.001$ ) tespit edilmiştir (Tablo 1). Ayrıca, hem testlerin kalite kontrolü hem de sonuçların doğrulanması amacıyla yapılan Kirby-Bauer disk difüzyon testi sonuçlarının tam otomatik mikrobiyoloji sistem sonuçları ile uyumlu olduğu görülmüştür. *E.coli* suşlarından 1246'sının (% 38) genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir. GSBL-negatif *E.coli* suşlarının tamamı fosfomisine duyarlı iken GSBL-pozitif *E.coli* suşlarının % 5.7 oranında fosfomisine dirençli olduğu saptanmıştır (Tablo 2). GSBL-pozitif ve negatif suşların fosfomisine duyarlılıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

## BULGULAR

*E.coli* izolatlarının 3208'inin (% 97.8) fosfo-

## TARTIŞMA

Tanısı ve tedavisi oldukça basit ve kolay

**Tablo 1.** *Escherichia coli* izolatlarının fosfomisin ve sık kullanılan diğer antibiyotiklere duyarlılığı ve duyarlılığın yıllara göre değişimi.

Yıl	Amoksisilin-klavulanat		p	Trimetoprim-sülfametoksazol		p	Siprofloksasin		p	Fosfomisin	
	n	n (%)		n (%)	p		n (%)	p		n (%)	p
2006	669	154 (23)		281 (42)			308 (46)			649 (97)	
2007	671	134 (20)		282 (42)			315 (47)			665 (99)	
2008	650	162 (25)		240 (37)			234 (36)			644 (99)	
2009	403	80 (20)	0.965	153 (38)	0.231		145 (36)	0.001		391 (97)	0.138
2010	428	94 (22)		167 (39)			150 (35)			415 (97)	
2011*	458	105 (23)		183 (40)			197 (43)			444 (97)	
Toplam	3279	729 (22.2)		1306 (39.8)			1349 (41.1)			3208 (97.8)	

\*2011 yılının ilk 9 ayına ait veri.

**Tablo 2.** *Escherichia coli* izolatlarında fosfomisin duyarlılığının GSBL pozitifliğine göre dağılımı.

Özellik	Duyarlı [n (%)]	Dirençli [n (%)]	p	Toplam [n (%)]
GSBL (+)	1175 (94.3)	71 (5.7)	< 0.001	1246 (38)
GSBL (-)	2033 (100)	0		2033 (62)
Toplam	3208 (97.8)	71 (2.2)		3279 (100)

olmasına rağmen farklı ve genellikle de hatalı yaklaşımlar ve uygulamalar nedeniyle üriner sistem infeksiyonlarında antimikrobik ilaçlara direnç gittikçe artan ciddi bir küresel problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Gelişen hızlı ve yüksek direnç oranları nedeniyle; tedavide başarısızlık, infeksiyonun tekrarlanması veya kronikleşmesi, ampirik tedavinin değiştirilmesi zorunluluğu, tedavi maliyetlerinde artış, hastanede kalma süresinde uzama ve buna bağlı işgücü kaybı, hastane bakım giderlerinde artış, kalıcı komplikasyonların gelişimi, giderek yükselen morbidite ve mortalite oranları gibi pek çok olumsuz durumlar meydana gelmektedir<sup>(11,16,36)</sup>.

Geçmişte olduğu gibi günümüzde de üriner sistem infeksiyonlarının etkenleri arasında Gram-negatif çomaklar ve özellikle de % 70-80 görülme sıklığı ile *E.coli* ilk sırada yer almaktadır<sup>(5,9,29)</sup>. On yedi ülkenin dahil olduğu çok merkezli bir çalışmada idrar örneklerinden izole edilen üropatojenlerin % 77'sinin *E.coli* olduğu saptanmıştır<sup>(12)</sup>. İtalya'da komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarında en sık (% 55.3) *E.coli* izole edilmiştir<sup>(13)</sup>. Coşkun ve ark.<sup>(9)</sup> toplumdan kazanılmış akut bakteriyel sistit olgularında en sık (% 48.8-90) *E.coli* izole edildiğini belirtmişlerdir. Yaşar ve ark.<sup>(36)</sup> komplike üriner sistem infeksiyonu izolatlarının % 45'ini *E.coli* olarak tanımlamışlardır. Bu çalışmamızda da, *E.coli* etiyolojik etken olarak üriner sistem infeksiyonu ön tanıli hastaların idrar örneklerinden % 66 (3279/4970) oranında izole edilmiş ve tanımlanmıştır.

Son yıllarda özellikle *E.coli* ve *Klebsiella* türlerinde GSBL pozitifliği sıklığında hızlı bir artış görülmektedir. GSBL pozitifliği antibiyotikler ve dolayısıyla da insan vücuduna karşı

mikroorganizmalar lehine önemli bir üstünlük sağlamaktadır. GSBL üretimi ile bakteriler bazı antibiyotiklere karşı kolayca direnç geliştirmekte ve dirençli infeksiyonlara neden olmaktadır. İncelenen *E.coli* suşlarının; Göker ve ark.<sup>(17)</sup> % 21'inde, Mengeloğlu ve ark.<sup>(25)</sup> % 32.4'ünde, Uyanık ve ark.<sup>(35)</sup> % 26'sında, Yaşar ve ark.<sup>(36)</sup> % 25'inde GSBL pozitifliğini saptamışlardır. Taşbakan ve ark.<sup>(32)</sup> yaptıkları meta-analizde GSBL pozitifliğinin yatan ve poliklinik hastalarında arttığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda da 1246 (% 38) *E.coli* izolatının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif olduğu belirlenmiştir.

Günümüzde, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de üropatojen *E.coli* suşlarının neden olduğu üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde çoğunlukla kullanılan bazı antibiyotiklere karşı gelişen dirençte belirgin bir artış söz konusudur<sup>(21)</sup>. Özellikle rutin tedavide ampirik olarak reçete edilmekte olan trimetoprim-sülfametoksazol, amoksisilin-klavulanat ve siprofloksasine karşı gelişen direnç sonucunda alternatif olarak hem daha pahalı hem parenteral verilen üçüncü kuşak sefalosporinler ve karbapenemler sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Bu durum; hem tedavi ve bakım maliyetlerini yükseltmiş hem hasta uyumunu azaltmış hem de bu antibiyotiklerin uygunsuz ve aşırı kullanılması sonucunu doğurmuştur. Ulusal ve uluslararası çalışmalarda bu antibiyotikler ile ilgili olarak elde edilen veriler Tablo 3'de sunulmuştur.

Bu çalışmamızda 3279 *E.coli* suşunda fosfomisine % 2.2, siprofloksasine % 58.9, trimetoprim-sülfametoksazole % 60.2 ve amoksisilin-klavulanata % 77.8 direnç olduğu saptanmıştır. Coşkun ve ark.<sup>(9)</sup> Türkiye'de toplumdan

Tablo 3. Ulusal ve uluslararası yapılan çalışmalarda *Escherichia coli* suşlarında saptanan direnç oranları.

Kaynak adı	Yıl	Amoksisilin-klavulanat (%)	Trimetoprim-sülfametoksazol (%)	Siprofloksasin (%)
Garau ve ark. <sup>(15)</sup>	2001	18.5	30	15.2
Kahmeter <sup>(22)</sup>	2003	3.4	14.1	2.3
Taşbakan ve ark. <sup>(33)</sup>	2004	11	43	39
Afşar ve ark. <sup>(1)</sup>	2005	33	38	37
Arslan ve ark. <sup>(4)</sup>	2005	65	78	55
Arca ve Karabiber <sup>(3)</sup>	2007	51.7	50.9	44.2
Köken ve ark. <sup>(24)</sup>	2008	40.8	59.2	34.9
Rıfaoğlu ve ark. <sup>(31)</sup>	2011	55.8	52.6	20.2
Coşkun ve ark. <sup>(9)</sup>	2011	26	40.2	18.5
Mengeloğlu ve ark. <sup>(25)</sup>	2011	45.7	49.5	60
<b>Bu çalışma</b>	<b>2006-2011</b>	<b>77.8</b>	<b>60.2</b>	<b>58.9</b>

kazanılmış üriner sistem infeksiyonlarında ampirik olarak kullanılan trimetoprim-sülfametoksazol, amoksisilin-klavulanat, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerin yeterince güvenilir olmadığını, bunların yerine fosfomisin ve nitrofurantoinin temel kullanımında olması gereken antibiyotikler gibi görüldüğünü belirtmişlerdir. Rifaioğlu ve ark.<sup>(31)</sup> *E.coli* izolatlarının amoksisilin-klavulanat ve trimetoprim-sülfametoksazole direnç oranlarının yıllara göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı azalış olduğunu, siprofloksasine direnç oranlarının ise yıllara göre dağılımında herhangi bir değişiklik olmadığını belirtmişlerdir. Taşbakan ve ark.<sup>(32)</sup> yaptıkları meta-analizde poliklinik hastalarından izole edilen *E.coli* suşlarında siprofloksasin direncinde önemli bir artma ve ko-trimoksazol direncinde anlamlı bir azalma; yatan hastalardan elde edilen suşlarda ko-trimoksazol ve amoksisilin-klavulanat direncinde anlamlı azalma olduğunu gözlemişlerdir. Bu çalışmamızda da fosfomisin, trimetoprim-sülfametoksazol ve amoksisilin-klavulanata duyarlılık oranlarının yıllara göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken (sırasıyla  $p = 0.138$ ,  $p = 0.231$  ve  $p = 0.965$ ), siprofloksasine duyarlılık oranlarının yıllara göre doğrusal bir azalış gösterdiği tespit edilmiştir ( $p = 0.001$ ).

Gelişen yüksek direnç oranları nedeniyle alternatif antibiyotik arayışına girilmiş ve yeni antibiyotikler geliştirilmeye başlanmıştır. Bu antibiyotiklerden birisi de fosfomisindir. Fosfomisinle ilgili pek çok çalışma yapılmıştır ve halen yapılmaktadır. Bu çalışmanın sonucunda elde ettiğimiz antimikrobik duyarlılık testi sonuçlarının ve duyarlılık oranlarının hem ulusal (Tablo 4) hem de uluslararası (Tablo 5) yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumlu olduğu görülmektedir. Afşar ve ark.<sup>(1)</sup> fosfomisin ve diğer antibiyotiklerin etkinliği arasında anlamlı fark olduğunu bulmuşlardır ( $p < 0.001$ ). Garau ve ark.<sup>(15)</sup> *E.coli* izolatlarında fosfomisine % 95.5 oranında duyarlılık saptamış ve komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde fosfomisinin iyi bir alternatif seçenek olduğunu vurgulamışlardır. Kültürden elde edilen 52 GSBL-pozitif *E.coli*'nin neden olduğu komplike alt üriner sistem infeksiyonlu hastalarda 3 g/gün dozunda üç gün fosfomisin tedavisi veril-

**Tablo 4.** Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *Escherichia coli* suşlarında saptanan fosfomisin duyarlılık oranları.

Kaynak adı	Yıl	Fosfomisin (%)
Taşbakan ve ark. <sup>(33)</sup>	2004	100
Afşar ve ark. <sup>(1)</sup>	2005	97
Arslan ve ark. <sup>(4)</sup>	2005	99.7
Arca ve Karabiber <sup>(3)</sup>	2007	99.2
Göker ve ark. <sup>(17)</sup>	2007	100
Köken ve ark. <sup>(24)</sup>	2008	99.4
Öztürk ve ark. <sup>(28)</sup>	2008	100
Pullukçu ve ark. <sup>(30)</sup>	2008	96.5
Uyanık ve ark. <sup>(35)</sup>	2009	100
Hoşbul ve ark. <sup>(19)</sup>	2009	99
Deveci ve ark. <sup>(11)</sup>	2011	100
Coşkun ve ark. <sup>(9)</sup>	2011	99.4
Mengeloğlu ve ark. <sup>(25)</sup>	2011	100
Yaşar ve ark. <sup>(36)</sup>	2011	95
<b>Bu çalışma</b>	<b>2006-2011</b>	<b>97.8</b>

**Tablo 5.** Farklı ülkelerde yapılan çeşitli çalışmalarda *Escherichia coli* suşlarında saptanan fosfomisin duyarlılık oranları.

Kaynak adı	Yıl	Fosfomisin (%)
Garau ve ark. <sup>(15)</sup>	2001	95.5
Ungheri ve ark. <sup>(34)</sup>	2002	100
Kahlmeter <sup>(22)</sup>	2003	98.8
Fadda ve ark. <sup>(13)</sup>	2005	98.6
Alos ve ark. <sup>(2)</sup>	2005	100
Cueto ve ark. <sup>(10)</sup>	2006	97.4
Auer ve ark. <sup>(5)</sup>	2010	97
Oteo ve ark. <sup>(26)</sup>	2010	90.9

miş olup çalışmanın sonunda % 94.3 klinik ve % 78.5 mikrobiyolojik başarı elde edilmiştir<sup>(29)</sup>. Taşbakan ve ark.<sup>(32)</sup> yaptıkları meta-analizde Türkiye perspektifinden bakıldığında komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlu hastaların ampirik tedavisinde fosfomisin, nitrofurantoin ve oral üçüncü kuşak sefalosporinlerin uygun alternatif olabileceğini belirtmişlerdir. Yaşar ve ark.<sup>(36)</sup> % 95 duyarlılık oranı ile fosfomisinin GSBL-pozitif ve siprofloksasine de dirençli *E.coli* izolatlarına bağlı gelişen üriner sistem infeksiyonlarının ayaktan tedavisine uygun bir antibiyotik olduğunu dile getirmişlerdir.

Uyanık ve ark.<sup>(35)</sup> çalışmalarında fosfomisinin *E.coli* suşlarına etkinliği ile trimetoprim-sülfametoksazol ( $p < 0.01$ ) ve siprofloksasinin ( $p < 0.001$ ) etkinliği arasında anlamlı fark bulmuş, GSBL-pozitif suşlardaki fosfomisin direncinin GSBL-negatif suşlardakine göre anlamlı ( $p < 0.01$ ) düzeyde daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Yaşar ve ark.<sup>(36)</sup> GSBL-pozitif suşlarda negatif suşlara göre fosfomisin direnç yüksekliğinin anlamsız ( $p > 0.05$ ), siprofloksasin için ileri

derecede anlamlı ( $p < 0.001$ ) olduğunu bulmuştur. Çalışmamızda da GSBL-negatif *E.coli* suşlarının tamamının fosfomisine duyarlı, GSBL-pozitif *E.coli* suşlarının ise % 5.7 oranında fosfomisine dirençli olduğu saptanmıştır. GSBL-pozitif ve -negatif suşların fosfomisine duyarlılıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). 2004-2008 yılları arasında fosfomisin kullanımının % 50 artış gösterdiği, GSBL-pozitif üropatojen *E.coli* suşlarında fosfomisin direncinin ise % 2.2'den % 21.7'ye yükseldiği Oteo ve ark.<sup>(27)</sup> tarafından ortaya konulmuştur. Araştırmacılar moleküler çalışmalarla fosfomisin direncinin dolaşımdaki CTX-M-15 tipi GSBL üreten *E.coli* O25b-ST131-filogurup B2'den kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Bu sonuçlar bize GSBL pozitifliği ile fosfomisin direnci arasında anlamlı bir ilişkinin var olduğunu düşündürmektedir. GSBL-pozitif mikroorganizmalardan plazmid aracılı direnç aktarımı yoluyla beta-laktam grubu, trimetoprim-sülfametoksazol ve kinolon grubu antibiyotiklerle yapılacak tedavide başarısızlığın kaçınılmaz olduğu bilinen bir durumdur. Bu nedenle, GSBL pozitifliği ile fosfomisin direnci arasında genotipik veya fenotipik, yapısal veya kazanılmış (plazmid aracılı direnç aktarımı) bir ilişkinin varlığını gösterebilecek daha ileri düzey araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızdaki antimikrobik duyarlılık testi sonuçları ile GSBL pozitifliğinin yıllara göre dağılımına baktığımızda duyarlılık oranlarında düzenli bir azalış veya artış söz konusu değildir (siprofloksasin duyarlılık oranındaki doğrusal azalma dışında) ve oranlar genellikle belirli sınırlar içerisinde seyretmektedir. İzolatların fosfomisine duyarlılık oranlarının ise hâlen en yüksek düzeyde devam ettiği de izlenmektedir. Sonuç olarak; yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bir şekilde yüksek etkinlik oranına sahip olan fosfomisinin, *E.coli*'nin neden olduğu komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarının ilk basamak tedavisinde tercih edilebilir iyi bir alternatif seçenek olduğunu söyleyebiliriz.

#### KAYNAKLAR

1. Afşar İ, Gönül B, Şener AG, Türker M. In vitro susceptibility of clinical isolates of *Escherichia coli* to fosfomycin trometamol and other antibiotics, *ANKEM Derg* 2005;19(2):77-9.
2. Alos JL, Serrano MG, Gomez-Garces JL, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data, *Clin Microbiol Infect* 2005;11(3):199-203. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.01057.x> PMID:15715717
3. Arca EA, Karabiber N. Üriner sistem *E.coli* izolatlarının fosfomisin trometamol ve çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının karşılaştırılması, *Mikrobiyol Bul* 2007;41(1):115-9. PMID:17427560
4. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F and 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 Chemoter* 2005;56(5):914-8. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki344> PMID:16174685
5. Auer S, Wojna A, Hell M. Oral treatment options for ambulatory patients with urinary tract infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*, *Antimicrob Agent Chemother* 2010;54(9):4006-8. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01760-09> PMID:20585127 PMCid:2935012
6. Baylan O. Fosfomisin: Dünü, bugünü ve geleceği, *Mikrobiyol Bul* 2010;44(2):311-21. PMID:20549968
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-Second Informational Supplement. CLSI Document M100-S22, CLSI, Wayne PA (2012).
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved Standard. CLSI Document M2-S42-45, CLSI, Wayne PA (2002).
9. Coşkun Ö, Erdem H, Avcı A. Management of community-acquired acute bacterial cystitis in Turkey, *Turk J Med Sci* 2011;41(1):149-57.
10. Cueto M, Hernandez JR, Lopez-Cerero L, Morillo C, Pascual A. Activity of fosfomycin against extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(10):613-6. PMID:17194386
11. Deveci Ö, Yula E, Özer TT, Tekin A. Üriner sistem

- infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in vitro etkinliği, *Dicle Tıp Derg* 2011;38(3):298-300.
12. Ertuğrul MB, Atla-Güleç L, Akal D et al. Üropatojen *E.coli* suşlarının tedavide sık kullanılan antibiyotiklere duyarlılıkları, *Klinik Derg* 2004;17(2):132-6.
  13. Fadda G, Nicoletti G, Schito GC, Tempera G. Antimicrobial susceptibility patterns of contemporary pathogens from uncomplicated urinary tract infections isolated in a multicenter Italian survey: possible impact on guidelines, *J Chemother* 2005;17(3):251-7. PMID:16038517
  14. 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
  15. Garau M, Latorre A, Alonso-Sanz M. Fosfomycin: an underrated antibiotic for urinary tract infections due to *Escherichia coli*, *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19(10):462-6. PMID:11844449
  16. Goettsch W, Van Plet W, Nagelkerke N et al. Increasing resistance to flouoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands, *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(2):223-8. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/46.2.223> PMID:10933644
  17. Göker G, Kaya I, Aydın D, Gürler N. Üriner sistemden izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve enterokok cinsi bakterilerde fosfomisin duyarlılığının araştırılması, *ANKEM Derg* 2007;21(4):219-22.
  18. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update, *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(Suppl 1):1-7. [http://dx.doi.org/10.1093/jac/46.suppl\\_1.1](http://dx.doi.org/10.1093/jac/46.suppl_1.1)
  19. Hoşbul T, Özyurt M, Baylan O et al. *Escherichia coli* nedenli komplike olmamış üriner sistem infeksiyonlarında fosfomisin trometamolün in vitro etkinliği, *Mikrobiyol Bul* 2009;43(4):645-9. PMID:20084918
  20. Hunter PA, Reeves DS. The current status of surveillance of resistance to antimicrobial agents: report on a meeting, *J Antimicrob Chemother* 2002;49(1):17-23. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/49.1.17> PMID:11751762
  21. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project, *J Antimicrob Chemother* 2003;51(1): 69-76. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkg028>
  22. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(03\)00229-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00229-2)
  23. Kaygusuz S, Apan TZ, Kılıç D. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerde çeşitli antibiyotiklere direnç, *ANKEM Derg* 2001;15(4):753-9.
  24. Köken G, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Yılmaz M. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin trometamol etkinliği, *ANKEM Derg* 2008;22(1):23-7.
  25. Mengeloğlu FZ, Demircan F, Oduncu MK. İdrar kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* izolatlarının fosfomisine karşı in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2011;25(2):99-102.
  26. Oteo J, Bautista V, Lara N et al. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*, *J Antimicrob Chemother* 2010;65(11):2459-63. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq346> PMID:20851815
  27. Oteo J, Orden B, Bautista V et al. CTX-M-15-producing urinary *Escherichia coli* O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomycin, *J Antimicrob Chemother* 2009;64(4):712-7. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkp288> PMID:19671590
  28. Öztürk CE, Kaya AD, Göçmen F, Arslan E. Toplum kaynaklı idrar yolu infeksiyonu etkeni olan *Escherichia coli* izolatlarının fosfomisin ile idrar yolu infeksiyonlarında sık kullanılan antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2008;22(2):81-4.
  29. Pullukcu H, Aydemir S, Tasbakan MI, Çilli F, Tünger A, Ulusoy S. Susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urine isolates to fosfomycin, ciprofloxacin, amikacin and trimethoprim-sulfamethoxazole, *Turk J Med Sci* 2008;38(2):175-80.
  30. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections, *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(1):62-5.

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjantimicag.2006.08.039>  
PMid:17189097
31. Rifaioğlu MM, Yıldırım A, Başok EK et al. Son dört yıl içerisinde idrar kültürlerinden izole edilen bakterilere karşı gelişen antibiyotik direncindeki değişim, *Türk Üroloji Derg* 2009;35(3):201-9.
  32. Taşbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. A pooled analysis of the resistance patterns of Escherichia coli strains isolated from urine cultures in Turkey: a comparison of the periods 1997-2001 and 2002-2007, *Turk J Med Sci* 2011;41(3):557-64.
  33. Taşbakan MI, Pullukcu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan Escherichia coli suşlarına fosfomisin'in in-vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 2004;18(4): 216-9.
  34. Ungheri D, Albini E, Belluco G. In-vitro susceptibility of quinolone-resistant clinical isolates of Escherichia coli to fosfomisin trometamol, *J Chemother* 2002;14(3):237-40.  
PMid:12120876
  35. Uyanık MH, 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.
  36. Yaşar KK, Pehlivanoglu F, Şengöz G. Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisin'in komplike üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen GSBL pozitif Escherichia coli suşlarına etkinliği, *ANKEM Derg* 2011;25(1):12-6.