

# ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARINDAN SOYUTLANAN *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARINDA FOSFOMİSİNİN İN VİTRO ETKİNLİĞİ

Yener ÖZEL, Gülhan VARDAR-ÜNLÜ

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, BALIKESİR

## ÖZET

Üriner sistem infeksiyonlarından (ÜSİ) en sık soyutlanan etken *Escherichia coli*'dir. Son dönemlerde ÜSİ tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi söz konusudur. Bu çalışmada, çeşitli poliklinik ve kliniklerden ÜSİ ön tanısı ile laboratuvarımıza gönderilen idrar örneklerinden soyutlanan 463 adet *E.coli* suşunun fosfomisin duyarlılığı Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiş, GSBL üretimleri ise çift disk sinerji ile tespit edilmiştir. Soyutlanan 463 *E.coli* suşunun 452'si (% 97.6) fosfomisine duyarlı, 132'si (% 28.5) genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) yönünden pozitif bulunmuştur. Fosfomisin, son yıllarda *E.coli* suşlarında ortaya çıkan direnç sorununda iyi bir alternatif olarak düşünülebilir.

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

## SUMMARY

### In vitro Activity of Fosfomycin Against *Escherichia coli* Strains Isolated From Urinary System Infections

*Escherichia coli* is the most common pathogen isolated in urinary system infections (USIs). In recent years, developing resistance to commonly used antibiotics in the treatment of USIs has been observed. In this study, fosfomycin susceptibility of 463 *E.coli* strains isolated from the urine specimens sent to our laboratory from various departments with prediagnosis of USI has been determined by Kirby-Bauer disk diffusion method according to the criteria of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production was detected with double-disk synergy test. 452 (97.6 %) of the 463 *E.coli* strains isolated were susceptible to fosfomycin, 132 (28.5 %) were ESBL positive. Fosfomycin may be considered as a good alternative for *E.coli* resistance problem emerged in recent years.

**Keywords:** *Escherichia coli*, fosfomycin susceptibility, urinary system infection

## GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonlarından en sık soyutlanan bakteri *Escherichia coli*'dir<sup>(4)</sup>. Bu infeksiyonlarda ampirik tedavide en fazla tercih edilen antibiyotiklerin başında penisilin türevleri, sülfonamidler, aminoglikozidler, sefalosporinler ve kinolonlar gelmektedir<sup>(22)</sup>. Yaygın ve bilinçsiz antibiyotik kullanımına bağlı olarak antibiyotiklere karşı direnç gelişimi artmış ve tedavilerde sorunlar yaşanmaya başlanmıştır<sup>(4)</sup>. Artan direnç gelişimi alternatif olabilecek antibiyotiklere olan gereksinimi artırmıştır<sup>(12)</sup>. Yapılan birçok çalış-

manın verilerine göre fosfomisin iyi bir alternatif olarak görülmektedir<sup>(13)</sup>.

Fosfomisin trematamol bakterisidal aktivite gösteren geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Fosfomisin, enolpiruvat transferazı inhibe ederek hücre duvar yapımını bozan bir fosfonik asit türevidir. 1969 yılında *Streptomyces* türlerinden elde edilen fosfomisin uzun yıllar boyunca üriner sistem infeksiyonlarında kullanılmasına rağmen direnç insidansı düşük kalan nadir antibiyotiklerdendir<sup>(3)</sup>. 1988 yılından beri Avrupa'nın çeşitli ülkelerinde kullanılan<sup>(15)</sup> fosfomisinin ülkemizde kullanıma girmesi 2003

İletişim adresi: Gülhan Vardar-Ünlü, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, BALIKESİR

Tel: (0266) 612 10 10/3760; GSM: (0505) 779 60 96

e-posta: unlum@yahoo.com

Alındığı tarih: 21.07.2015, Yayına kabul: 14.09.2015

yılında başlamıştır<sup>(8)</sup>.

Düşük direnç oranının yanında, in vivo aktivitesi, klinik etkinliği (tek doz kullanımı), idrarda yüksek konsantrasyonlara çıkabilmesi, vücuttan kısa sürede atılabilmesi, yan etkisinin çok düşük düzeyde olması ve genelde hissedilmemesi, vücut tarafından iyi tolere edilmesi, fosfomisin diğer antibiyotiklerden üstün kılmıştır. Ayrıca çocuklarda ve gebelerde güvenli bir şekilde kullanılabilir maktadır<sup>(3)</sup>.

Bu çalışmada, farklı direnç profilleri sergileyen ve üriner sistem infeksiyonlarında başlıca etken olan *E.coli* suşlarındaki fosfomisin duyarlılığının in vitro olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Mayıs 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında çeşitli poliklinik ve kliniklerden gönderilen idrar örneklerinden soyutlanan *E.coli* suşlarında fosfomisin duyarlılık oranları retrospektif olarak incelenmiştir.

Uygun koşullarda steril idrar kabına alınmış orta akım idrar örnekleri, % 5 koyun kanlı ve "Eosin Methylene Blue" (EMB) besiyerine ekilmiştir. 37°C'de 18-24 saat inkübasyonu takiben >10<sup>4</sup> cfu/ml üreme gösteren plaklar işleme alınmıştır<sup>(25)</sup>. Bakterilerin tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler (laktöz fermentasyonu, üreye etki, sitrata etki, üç şekerli besiyerine etki, indol oluşturma) ve yarı otomatik API 20E (bioMérieux, Fransa) veya tam otomatik VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) sistemi kullanılmıştır.

Suşların fosfomisine duyarlılığı Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile Müller-Hinton agar da değerlendirilmiştir<sup>(5)</sup>. Bu amaçla 200 µg fosfomisin trometamol içeren diskler kullanılmıştır. Zon çaplarına göre >16 mm olanlar duyarlı, <12 mm olanlar dirençli kabul edilmiştir. Kontrol olarak *E.coli* ATCC 25922 suşu kullanılmıştır. Suşların genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

(GSBL) yönünden değerlendirilmeleri çift disk sinerji testi ile yapılmıştır<sup>(5)</sup>.

## BULGULAR

Üriner sistem infeksiyonu ön tanısı ile Mayıs 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilen 3,626 idrar örneği işleme alınmıştır.

Bu örneklerin 715'inde (% 19.7) üreme olmuş, 463'ü (% 64.7) *E.coli* olarak tanımlanmıştır. Üreyen 463 *E.coli* suşunun 370'i (% 80) poliklinik, 93'ü (% 20) klinik hastalarına ait idrar örneklerinden soyutlanmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1.** Soyutlanan *E.coli* suşlarının kliniklere göre dağılımları [n (%)].

	Poliklinik	Klinik	Toplam
Üroloji	162 (43.8)	15 (16.1)	177 (38.2)
Nefroloji	94 (25.4)	42 (45.1)	136 (29.4)
Kadın Hastalıkları ve Doğum	25 (6.7)	2 (2.1)	27 (5.8)
Ortopedi ve Travmatoloji	31 (8.4)	5 (5.4)	36 (7.8)
İç Hastalıkları	12 (3.2)	5 (5.4)	17 (3.7)
Çocuk Hastalıkları	32 (8.6)	0 (0)	32 (6.9)
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	3 (0.8)	13 (13.9)	16 (3.5)
Beyin ve Sinir Cerrahisi	5 (1.3)	0 (0)	5 (1.1)
Genel Cerrahi	2 (0.6)	2 (2.1)	4 (0.8)
Kulak Burun Boğaz	2 (0.6)	0 (0)	2 (0.4)
Kalp ve Damar Cerrahisi	2 (0.6)	1 (1.1)	3 (0.6)
Yoğun Bakım	0 (0)	3 (3.3)	3 (0.6)
Nöroloji	0 (0)	3 (3.3)	3 (0.6)
Plastik ve Estetik Cerrahi	0 (0)	1 (1.1)	1 (0.3)
Kardiyoloji	0 (0)	1 (1.1)	1 (0.3)
<b>Toplam</b>	<b>370 (100)</b>	<b>93 (100)</b>	<b>463 (100)</b>

Soyutlanan 463 *E.coli* suşunun 452'si (% 97.6) fosfomisine duyarlı, 132'si (% 28.5) GSBL açısından pozitif bulunmuştur. Fosfomisin duyarlılığı GSBL üretimine göre değerlendirildiğinde GSBL üreten 132 *E.coli* suşunun fosfomisin duyarlılığı % 96.2 iken GSBL üretmeyen 331 *E.coli* suşunun fosfomisin duyarlılığı % 98.1 olarak bulunmuştur (Tablo 2).

**Tablo 2.** GSBL durumlarına göre *E.coli* suşlarındaki fosfomisin duyarlılığı [n (%)].

	Genel	GSBL pozitif	GSBL negatif
Fosfomisin	463 (97.6)	132 (96.2)	331 (98.1)

## TARTIŞMA

ÜSİ'nda en sık soyutlanan bakteri *E.coli* olmakla beraber bu infeksiyonlarda öncelikli olarak ampirik tedaviye başvurulması ve bu aşamada sülfonamid ve kinolon grubu antibiyotiklerin yaygın ve bilinçsiz kullanılmasına bağlı olarak zamanla bu antibiyotiklere karşı direnç gelişmiştir<sup>(21)</sup>. Direnç gelişiminde GSBL üretimi de önemli rol oynamaktadır. GSBL pozitifliği ile bakteriler bazı antibiyotiklere karşı kolayca direnç geliştirebilmektedir<sup>(23)</sup>. Bunun sonucunda da mortalite, morbidite ve buna bağlı tedavi giderlerinde artış meydana gelmektedir<sup>(18)</sup>.

Taşbakan ve ark.<sup>(21)</sup> 58 adet çalışmayı incelemiş ve 1997-2001 yılları arasında GSBL pozitifliğini % 8, 2002-2007 yılları arasında ise % 13.1 olarak rapor etmişlerdir. Aykan ve ark.'nın<sup>(2)</sup> yapmış oldukları meta analiz çalışmasında 2008-2012 yılları arasında GSBL pozitifliği % 28 olarak belirtilmiştir. Uyanık ve ark.<sup>(24)</sup> 2009 yılında yapmış oldukları bir başka çalışmada bu oranı % 26, Tekin ve ark.<sup>(23)</sup> % 38, Göker ve ark.<sup>(7)</sup> % 21, Kart Yaşar ve ark.<sup>(11)</sup> % 25 olarak bildirmişlerdir. Kurt ve ark.<sup>(14)</sup> 2014 yılında yaptıkları çalışmada ise GSBL pozitifliğini % 22.5 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, 463 *E.coli* suşunun 132'si (% 28.5) GSBL pozitif olarak tespit edilmiştir. GSBL sonucumuz önceki çalışmaların sonuçları ile uyumlu görünmektedir.

Ülkemizde ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda % 90-100 arasında değişen oranlarda fosfomisin duyarlılığı bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalar ile 2004-2015 yılları arasında saptanmış fosfomisin duyarlılık oranları Tablo 3'te verilmiştir. Bizim çalışmamızda soyutlanan 463 *E.coli* suşunun 452'si (% 97.6) fosfomisine duyarlı bulunmuştur. Bu sonuç yurtiçinde yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Passadouro ve ark.<sup>(17)</sup> 2014 yılında Portekiz'de yaptıkları çalışmada üreme gösteren 6008 adet idrar örneğini incelemiş ve soyutlanan suşların 3,962'sini (% 65.9) *E.coli* olarak tanımlamış, söz konusu suşların fosfomisin duyarlılığını ise % 96.6 olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da üreme görülen örneklerin % 64.7'si *E.coli* olarak tanımlanmış, fosfomisin duyarlılığı ise % 97.6 olarak bulunmuştur.

**Tablo 3.** *E.coli* suşlarında bildirilen fosfomisin duyarlılık ve GSBL oranları (%).

Çalışma	Yıl	Duyarlılık	GSBL
Taşbakan ve ark. <sup>(20)</sup>	2004	100.0	-
Arslan ve ark. <sup>(1)</sup>	2005	99.7	15.0
Mert (tez) <sup>(16)</sup>	2006	92.2	-
Göker ve ark. <sup>(7)</sup>	2007	100.0	21.0
Köken ve ark. <sup>(12)</sup>	2008	99.4	-
Uyanık ve ark. <sup>(24)</sup>	2009	100.0	26.0
Kart Yaşar ve ark. <sup>(11)</sup>	2011	97.1	25.0
Tekin ve ark. <sup>(23)</sup>	2012	97.8	38.0
İnci ve ark. <sup>(9)</sup>	2013	93.5	43.0
Duman ve ark. <sup>(6)</sup>	2014	98.0	15.0
Kurt ve ark. <sup>(14)</sup>	2014	95.5	22.5
Karadağ ve ark. <sup>(10)</sup>	2014	97.5	-
Suzuk ve ark. <sup>(19)</sup>	2014	99.5	-
Passadouro ve ark. <sup>(17)</sup>	2014	96.6	-
Bu çalışma	2015	97.6	28.5

Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında, fosfomisin in vitro tedavide sülfonamid ve kinolon grubu antibiyotiklerin yerine alternatif olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Arslan H, Azap OK, Ergönül 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. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki344>
2. Aykan ŞB, Çiftçi İH. Türkiye'de idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere direnç durumu: bir meta-analiz, *Mikrobiyol Bul* 2013;47(4):603-18. <http://dx.doi.org/10.5578/mb.6383>
3. Baylan O. Fosfomisin: dün, bugün ve geleceği, *Mikrobiyol Bul* 2010; 44(2):311-21.
4. Chomarat M. Resistance of bacteria in urinary tract infections, *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(4):483-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00281-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00281-8)
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial testing: Twenty-Third Informational Supplement 2013(33): M100-S23. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (2013).
6. Duman Y, Bozkurt İ, Tekerekoğlu MS. Afşin Devlet Hastanesinde, idrar örneklerinden izole edilen toplum kaynaklı *Escherichia coli* suşlarının anti-

- mikrobiyal direnç durumu ve GSBL varlığının araştırılması, *Medicine Science* 2014;3(3):1408-18.
7. 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.
  8. <http://www.bilimilac.com.tr/tr/dosyalar/urun-portfolyu/urunler/Monurol%20Saşe%20P5V1.pdf>
  9. İnci M, Yula E, Köksaldı Motor V et al. Nitrofurantoin ve fosfomisin idrar yolu enfeksiyon etkeni olan *E.coli* izolatlarına in-vitro etkinliği, *Yeni Tıp Derg* 2013;30(2):75-8.
  10. Karadağ A, Tanrıverdi Çaycı Y, Bilgin K, Günaydın M, Eroğlu C. In vitro efficacy of fosfomycin against clinical strains, *J Mid* 2014;4(2):55-8. <http://dx.doi.org/10.5799/ahinjs.02.2014.02.0127>
  11. Kart Yaşar K, Pehlivanoğlu F, Şengöz G. Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisin komplike üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen GSBL pozitif *Escherichia coli* suşlarına etkinliği, *ANKEM Derg* 2011;25(1):12-6.
  12. Köken G, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Yılmaz M. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin trometamol etkinliği, *ANKEM Derg* 2008;22(1):23-7.
  13. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy, *Int J Antimicrob Agents* 2001;17(4):279-82. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00351-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00351-4)
  14. Kurt Ö, Güneş H, Gümüş A, Mutlu R, Eren Topkaya A. Toplumsal kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin, nitrofurantoin ve siprofloksasinin in vitro etkinliği, *ANKEM Derg* 2014;28(2):58-62. <http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2014.058>
  15. Marchese A, Gualco L, Debbia EA, Schito GC, Schito AM. In vitro activity of fosfomycin against Gram-negative urinary pathogens and biological cost of fosfomycin trometamol resistance, *Int J Antimicrob Agents* 2003;21(Suppl 2):S53-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(03\)00230-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00230-9)
  16. Mert D. Nonkomplike üriner sistem enfeksiyonlu hastalarda fosfomisin trometamol ve siprofloksasinin klinik etkinliğinin karşılaştırılması, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Uzmanlık Tezi, İstanbul (2006).
  17. Passadouro R, Fonseca R, Figueiredo F, Lopes A, Fernandes C. Evaluation of the antimicrobial susceptibility of community-acquired urinary tract infection, *Acta Med Port* 2014;27(6):737-42.
  18. Stürenburg E, Mack D. Extended-spectrum-beta lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy and infection control, *J Infect* 2003;47(4):273-95. [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453\(03\)00096-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453(03)00096-3)
  19. Suzuk S, Avcıküçük H, Kaşkatepe B. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* izolatlarına fosfomisin in vitro etkinliği, *Flora* 2014;19(1):13-7.
  20. Taşbakan MI, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin in-vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 2004;18(4):216-9.
  21. Taşbakan IM, Pullukçu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. A pooled analysis of the resistance patterns of *Escherichia coli* strains from urine cultures in Turkey: a comparison of the periods 1997-2001 and 2002-2007, *Turk J Med Sci* 2011;41(3):557-64.
  22. Tekerekoğlu MS, Durmaz B, Sönmez E, Köroğlu M, Şahin K. Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı in vitro direnç durumu, *İnfeksiyon Derg* 1998;12(3):375-9.
  23. Tekin A, Deveci Ö, Dal T, Tekin R, Özekinci T, Dayan S. Üropatojen *Escherichia coli* izolatlarına fosfomisin ve bazı antibiyotiklerin in vitro etkinliği, *ANKEM Derg* 2012;26(2):61-8. <http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2012.061>
  24. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H. Üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarında fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği, *ANKEM Derg* 2009;23(4):172-6.
  25. Win W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G (eds). "Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology 6. baskı", kitabında s.85-86. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia (2006).