

ESCHERICHIA COLI NEDENLİ KOMPLİKE OLMAMIŞ ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA FOSFOMİSİN TROMETAMOLÜN İN VİTRO ETKİNLİĞİ*

IN VITRO ACTIVITY OF FOSFOMYCIN TROMETAMOL IN THE TREATMENT OF *ESCHERICHIA COLI* RELATED UNCOMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Tuğrul HOŞBUL¹, Mustafa ÖZYURT¹, Orhan BAYLAN¹, Bayhan BEKTÖRE¹, Nurittin ARDIÇ¹, Süleyman CEYLAN², Ali ERDEMOĞLU¹, Tunçer HAZNEDAROĞLU¹

¹ GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul. (tugrulhosbul@mynet.com)

² GATA ve Tıp Fakültesi, Epidemiyoloji Bilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Bazı Avrupa ülkelerinde uzun süredir kullanılan, ancak ülkemizde yakın zamanda klinik kullanıma giren fosfomisin trometamol (FT), birçok gram-negatif ve gram-pozitif bakteriye etkili bulunmuş geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Bu çalışmada, *Escherichia coli* nedenli komplike olmamış alt üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) bulunan hastaların tedavisi için yeni bir alternatif olarak bildirilen FT'nin in vitro etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, Mayıs 2007-Temmuz 2008 tarihleri arasında komplike olmamış alt ÜSE düşünülen ve alınmış idrar örneklerine ait kültürlerde $\geq 10^5$ cfu/mL *E.coli* üremesi saptanan toplam 771 hasta izolatu dahil edilmiş, izolatların FT direnci "Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI)" önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Çalışmamızda ayrıca eş zamanlı olarak tüm izolatlarda çift disk sinerji yöntemi ile geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığı araştırılmıştır. İzole edilen tüm *E.coli* suşlarında FT direnç oranı %0.4 (3/771), GSBL üretimi ise %19.5 (150/771) olarak bulunmuştur. Yatan hastalara ait izolatlarda GSBL pozitiflik oranının %34.1 (70/205) olmasına karşın, ayaktan başvuran hastalara ait izolatlarda bu oran %14.1 (80/566) olarak saptanmış ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.0001$). GSBL aktivitesi göstermeyen izolatlarda ($n=621$) FT direnci izlenmezken, GSBL aktivitesi gösteren izolatlarda bu direncin %2 (3/150) olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamız, konu ile ilgili olarak ulaşılabildiğimiz yurt içi çalışmalar arasında en yüksek izolat sayısına sahip olma özelliğindedir. ÜSE tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotiklere karşı gittikçe artan oranlarda direnç geliştiği göz önüne alındığında; çalışmamızda *E.coli* izolatlarının FT'ye karşı in vitro olarak yüksek duyarlılık oranı göstermesi nedeniyle komplike olmamış ÜSE'nin ilk basamak tedavisinde FT'nin iyi bir alternatif olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Üriner sistem enfeksiyonu, *Escherichia coli*, fosfomisin trometamol.

* XXXIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (21-25 Ekim 2008, Bodrum)'nde poster olarak sunulmuştur.

ABSTRACT

Although in certain countries in Europe fosfomycin trometamol (FT) has been used for many years, in Turkey FT has become available in recent years. FT has a broad-spectrum activity against most of gram-positive and gram-negative bacteria. In this study, we aimed to evaluate the effect of FT, a new alternative antimicrobial agent in the treatment of patients with *Escherichia coli* related uncomplicated lower urinary tract infection (UTI). For this purpose, between May 2007-July 2008, FT susceptibility of 771 nonduplicate *E. coli* strains, isolated from urine samples of patients with uncomplicated lower UTI (bacteria $\geq 10^5$ cfu/mL), was determined by disk diffusion method according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria. Simultaneously, extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) detection was performed by double disk synergy test in all isolates. Among all *E. coli* isolates, FT resistance rate was 0.4% (3/771) and ESBL positivity was 19.5% (150/771). The rates of ESBL producing strains isolated from inpatients and outpatients were 34.1% (70/205) and 14.1% (80/566), respectively, and the difference was found statistically significant ($p= 0.0001$). Although resistance to FT was not detected in non-ESBL producing *E. coli* isolates ($n= 621$), FT resistance rate was 2% (3/150) in ESBL producers. As far as the current literature was concerned this was the largest scale study investigating the activity of FT in Turkey. Resistance to antimicrobials that had been used frequently as therapeutic options for the treatment of *E. coli* related UTIs, has been increasing. In the present study high susceptibility rates to FT was determined for urinary *E. coli* isolates. In conclusion, these data suggest that FT may be a good alternative for the treatment of uncomplicated UTIs as a first line antimicrobial agent.

Key words: Urinary tract infection, *Escherichia coli*, fosfomycin trometamol.

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE), gerek hastane kaynaklı, gerekse toplumdan kazanılmış enfeksiyonlar arasında oldukça sık görülmektedir. Komplike olmamış sistit ve piyelonefritlerin %80'inden fazlasından *Escherichia coli* sorumludur. ÜSE'li hastaların tedavisinde birinci seçenek olarak düşünülen antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı, diğer ÜSE etkeni bakterilerde olduğu gibi *E. coli* suşlarında da artan antibiyotik direncine ve tedavi başarısızlıklarına yol açmış, bu durum günümüzde ampirik tedavide başta fosfomisin trometamol (FT) olmak üzere yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir¹⁻⁴. FT, birçok gram-pozitif ve gram-negatif bakteriye etkinliği olan geniş spektrumlu ve idrar yolları için özgül bir antimikrobiyaldir. Bakterisidal etkisini, peptidoglikan sentezinde etkili olan pirüvil transferazı engelleyerek göstermektedir^{5,6}. Çalışmamızda, *E. coli* nedenli komplike olmamış alt ÜSE'li hastaların tedavisinde alternatif olarak bildirilen ve ülkemizde klinik kullanıma yeni giren FT'nin in vitro etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma kapsamına Mayıs 2007-Temmuz 2008 tarihleri arasında, kültürlerinde $\geq 10^5$ cfu/mL *E. coli* üreyen, klinik olarak komplike olmamış alt ÜSE tanısı alan, hastanemizde yatan hastalar ile ayaktan başvuran hastalara ait idrar örnekleri dahil edildi. Hastalardan uygun koşullarda alınmış orta akım idrar örneklerinden %5 koyun kanlı agar ve eozin metilen mavisi agar besiyerlerine yapılan ekim sonrası, 37°C'de bir gecelik inkübasyonu takiben $\geq 10^5$ cfu/mL yoğunlukta üreyen bakteriler konvansiyonel yöntemlerle tanımlandı. Kalite kontrol amacıyla *E. coli* ATCC 35218 ve *E. coli* ATCC 25922 suşları kullanıldı.

Toplam 771 hasta izolatının FT'ye direnç durumları, "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" önerileri⁷ doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile Mueller Hinton agarda ve 37°C'de, 18-24 saatlik inkübasyonu takiben araştırıldı. Disk difüzyon yöntemi ile FT diski (200 µg fosfomisin/50 µg glikoz-6-fosfat) için zon çapı ≥ 16 mm olan izolatlar duyarlı; 13-15 mm arasında olanlar orta duyarlı; ≤ 12 mm olanlar ise dirençli olarak değerlendirildi. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen tüm izolatlar, geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığı yönünden CLSI kriterlerine uygun olarak çift disk sinerji yöntemi ile araştırıldı⁷.

İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş dağılımları 0-96 yıl arasında değişmekte olup (yaş ortalaması: 49.6 ± 26.3), 157 (%20.4)'si erkek, 614 (%79.6)'ü kadındır. *E.coli* izolatlarının 205 (%26.6)'i yatan, 566 (%73.4)'sı ise ayaktan izlenen hastalara aittir. İzolatların %0.4 (3/771)'ünde FT direnci saptanmış, dirençli suşlardan birisinin yatan, diğer ikisinin ayakta başvuran hastalardan izole edildiği belirlenmiştir. Tüm *E.coli* izolatlarında GSBL pozitiflik oranı %19.5 (150/771) olarak saptanmış; bu oranın yatan hasta izolatları için %34.1 (70/205), ayakta başvuran hasta izolatları için ise %14.1 (80/566) olduğu ve aradaki farkın anlamlı olduğu bulunmuştur ($p= 0.0001$). GSBL aktivitesi göstermeyen izolatlarda ($n= 621$) FT direnci izlenmezken, GSBL aktivitesi gösteren izolatlarda direnç oranı %2 (3/150) olarak tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Bir fosfoenolpirüvat analogu olan ve ilk olarak 1969 yılında İspanya'da *Streptomyces*'lerden elde edildiğinde fosfonomisin olarak adlandırılan FT, Avrupa ülkelerinde uzun süredir kullanılmakta olup ülkemizde ise yakın zamanda klinik kullanıma girmiştir⁶. İlacın etki mekanizması, hücre duvarı biyosentezinde yapıtaşı olan N-asetil muramik asidin oluşmasını sağlayan sitoplazmik enolpirüvat transferaz enziminin geri dönüşümsüz olarak inhibisyonudur. Dolayısıyla FT, bakteri hücre duvar biyosentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösteren geniş antimikrobiyal aktiviteye sahip bir ajandır²⁻¹⁰. Bakterilerin FT'ye direnç mekanizması, ya kromozomal kaynaklı ya da daha seyrek olarak plazmid aracılıdır. Çoğu kromozomal mutasyon, bakterilerde L-alfa-gliserofosfat veya heksozfosfat transport mekanizmalarını bozarak etkili olmaktadır^{5,6,9}.

FT'nin ÜSE tedavisinde kullanımındaki avantajları arasında; tek doz (3 g) kullanım nedeniyle hasta uyumunun daha iyi olması, gebelerde ve çocuklarda güvenle kullanılabilmesi, çapraz direnç göstermemesi, düşük direnç oranı, iyi emniyet profiline sahip olarak toksik etki yapmaması, yan etkilerinin az olması, tolere edilebilirliğinin yüksek olması, farmakokinetik ve anti-adeziv özellikleri, tatmin edici bir maliyet-fayda oranının bulunması, idrarda yüksek konsantrasyona ulaşması ve ürolojik girişimlerde ayrıca profilaktik olarak kullanılabilmesi sayılabilir. "Food and Drug Administration (FDA)", Amerika Birleşik Devletleri'nde, FT'nin sadece komplike olmayan sistitlerin tedavisinde kullanıl-

masını uygun bulmaktadır²⁻¹⁰. Kanada ve 16 Avrupa ülkesini kapsayan “ECO-SENS Projesi” kapsamında 2000 ve 2003 yıllarını kapsayan iki ayrı çalışmada, komplike olmamış ÜSE’lerden izole edilen *E.coli* suşlarında FT direnci sırasıyla %0.4 ve %0.7 olarak tespit edilmiştir^{11,12}.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, %0-11.5 arasında değişen oranlarda FT direnci bildirilmektedir^{1-4,8-10,13-16}. Çalışmamızda, *E.coli* izolatlarında %0.4 (3/771) gibi oldukça düşük bir oranda FT direnci bulunmuş ve bu sonucun Arslan ve arkadaşlarının¹⁵ 288 izolatında saptadığı %0.3, Köken ve arkadaşlarının⁸ 169 izolatında saptadığı %0.6, Aykut Arca ve Karabiber’in¹⁴ 120 izolatında saptadığı %0.8 direnç oranlarıyla benzer olduğu izlenmiştir. Çalışmamız ayrıca, konu ile ilgili ulaşabildiğimiz yurt içi çalışmalar arasında en yüksek izolat sayısına sahip olma özelliği taşımaktadır.

ÜSE etkeni *E.coli* suşlarında FT direnç oranlarındaki farklılıklar, çalışmanın yapıldığı bölgenin özelliğine, çalışmaya katılan hasta popülasyonuna (yatan hastaların veya ileri yaşta olanların çoğunlukta olması, eşlik eden kronik hastalıkların bulunması gibi) veya çalışmaya alınan izolatların niteliklerine (GSBL üreten veya çoklu ilaç direnci bulunan suşlar gibi) bağlı olarak değişmektedir. Örneğin; Pullukçu ve arkadaşları¹, GSBL üreten 52 *E.coli* suşunun etken olduğu alt ÜSE bulunan hastaları, günde 3 gramlık tek doz halinde, gün aşırı üç ayrı uygulama ile tedavi etmişler; FT’nin klinik başarısızlığını %5.7, mikrobiyolojik başarısızlığını ise %11.5 oranında saptamışlardır. Bu araştırmacılar diğer bir çalışmada¹⁰ ise, GSBL üretmeyen *E.coli* suşlarında direnç oranını %3.5 olarak bulmuşlar ve hastane kökenli *E.coli* suşlarında FT direncinin %4.1 iken poliklinik hastalarına ait suşlarda bu oranın %1.9 olduğunu rapor etmişlerdir. Taşbakan ve arkadaşları³ GSBL üretmeyen *E.coli* suşlarında fosfomisin direncine rastlamazken; Deveci ve arkadaşları¹⁶ da 13’ünde GSBL aktivitesi tespit ettikleri ÜSE etkeni 100 *E.coli* izolatından hiçbirisinde FT direnci bildirmemişlerdir. Çalışmamızda tüm *E.coli* izolatlarında GSBL üretimi %19.5 (150/771) oranında tespit edilmiş, FT dirençli üç izolatında aynı zamanda GSBL aktivitesi saptanmıştır. Dolayısıyla, GSBL aktivitesi gösteren izolatlarımızda FT direnci %2 (3/150) olarak izlenmiştir. Çeşitli çalışmalarda, GSBL aktivitesi gösteren *E.coli* izolatlarında FT’nin güvenli bir şekilde kullanılabilmesi ifade edilmektedir¹⁶⁻¹⁸. Bunun yanı sıra gelecekte GSBL üreten, FT’ye dirençli *E.coli* suşlarında artış olabileceği de asla göz ardı edilmemelidir.

Sonuç olarak, ÜSE tedavisinde yaygın ve yanlış kullanılan antibiyotiklere karşı günümüzde gittikçe artan oranlarda direnç gelişimi, farklı antibiyotik arayışlarını zorunlu kılmış ve rutin bakteriyoloji laboratuvarlarında kısıtlı antibiyotik bildirim uygulamalarını daha da önemli hale getirmiştir. Klinik araştırmalarla kanıtlanmış üstünlüklerinin yanı sıra, *E.coli* izolatlarımızda oldukça düşük oranda saptadığımız direnç nedeniyle FT’nin, günümüzde komplike olmamış alt ÜSE’nin ilk basamak tedavisinde iyi bir alternatif olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. 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: 62-5.
2. Kepekçi P. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarında fosfomisin trometamol duyarlılığı. T.C. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, 2005.
3. 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* 2004; 18: 216-9.
4. Göker G, Kaya I, Aydın D, Gürler N. Üriner sistemden izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve enterokok cinsi bakterilerde fosfomisin duyarlılığının araştırılması. *ANKEM* 2007; 21: 219-22.
5. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin trometamine. 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: 637-56.
6. Greenwood D. Fosfomycin and fosmidomycin, pp: 294-6. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ (eds), *Antibiotic and Chemotherapy*. 2003. 8th ed. Churchill Livingstone, Toronto.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 18th Informational Supplement. CLSI Document M100-S18. 2008. CLSI, Pennsylvania.
8. 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* 2008; 22: 23-7.
9. Mert D. Nonkomplike üriner infeksiyonlu hastalarda fosfomisin trometamol ve siprofloksasinin klinik etkinliğinin karşılaştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, 2006.
10. Pullukçu H, Aydemir Ş, Taşbakan 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: 175-80.
11. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, et al; Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur Urol* 2001; 40: 576-88.
12. Kahlmeter G. The ECO.SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens-interim report. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (Suppl A): 15-22.
13. Afşar I, Gönül B, Şener AG, Türker M. *Escherichia coli*'nin klinik izolatlarının fosfomisin trometamol ve diğer antibiyotiklere in-vitro duyarlılığı. *ANKEM* 2005; 19: 77-9.
14. Aykut Arca E, Karabiber N. Comparison of susceptibilities of *Escherichia coli* urinary tract isolates against fosfomycin trometamine and different antibiotics. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41: 115-9.
15. 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: 914-8.
16. Deveci O, Taşkın SS, Kaygusuz S, Kilic D, Agalar C. Üriner sistem infeksiyonu etkeni *E.coli* suşlarında fosfomisin duyarlılığının araştırılması. *Klimik Dergisi* 2005; 18 (Özel Sayı): 266.
17. Ko KS, Suh JY, Peck KR, et al. In vitro activity of fosfomycin against ciprofloxacin-resistant or extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolated from urine and blood. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58: 111-5.
18. Bonfiglio G, Mattina R, Lanzafame A, Cammarata E, Tempera G; Italian Medici Medicina Generale (MMG) Group. Fosfomycin trometamine in uncomplicated urinary tract infections: a clinical study. *Chemotherapy* 2005; 51: 162-6.